

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年1月26日 (26.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/009276 A1

(51) 国際特許分類⁷: C12N 15/52, C07K 14/36, C12N 1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P 17/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013541

(22) 国際出願日: 2005年7月19日 (19.07.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-211279 2004年7月20日 (20.07.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP). メルシャン株式会社 (MERCIAN CORPORATION).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 町田 和弘 (MACHIDA, Kazuhiro). 有澤 章 (ARISAWA, Akira). 竹田 晋 (TAKEDA, Susumu). 吉田 政史 (YOSHIDA, Masashi). 土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio).

(74) 代理人: 古谷 聰, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: DNA CODING FOR POLYPEPTIDE PARTICIPATING IN BIOSYNTHESIS OF PLADIENOLIDE

(54) 発明の名称: プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードするDNA

(57) Abstract: A polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide as a macrolide compound; a DNA coding for such a polypeptide; a variant thereof; a transformant in which part or the whole of such a DNA or variant thereof has been incorporated; and a process for producing pladienolide as a macrolide compound with the use of such a transformant. In particular, there is provided an isolated pure DNA comprising at least one region coding for a polypeptide participating in the biosynthesis of pladienolide. Further, there are provided a polypeptide coded for by this DNA and a recombinant plasmid capable of self-replication or integration replication carrying this DNA. Still further, there are provided a transformant carrying this DNA and a process for producing pladienolide, characterized in that this transformant is cultured in a culture medium and pladienolide is collected from the culture solution.

(57) 要約: 本発明は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードするDNAおよびそれらの変異体、並びにそれらDNAおよびそれらの変異体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法を提供する。詳しくは、プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも1個の領域を含む単離された純粋なDNA、このDNAによりコードされるポリペプチド、このDNAを担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド、このDNAを保持する形質転換体、並びにこの形質転換体を培地で培養し、その培養液からプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法である。

WO 2006/009276 A1

明細書

プラジエノライドの生合成に関するポリペプチドをコードする DNA

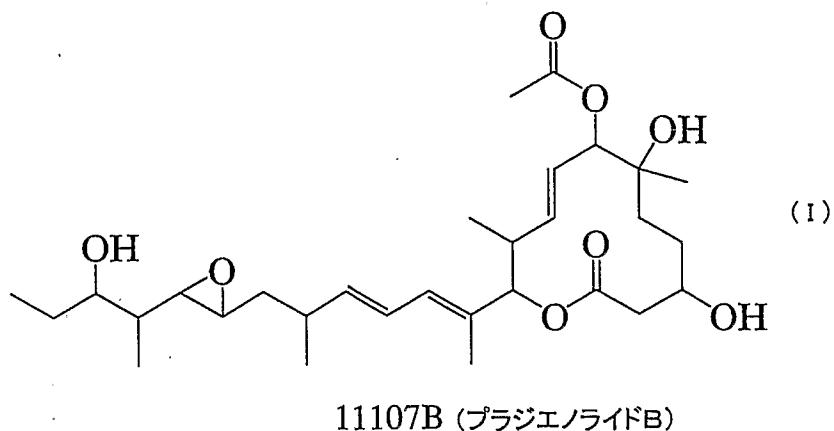
技術分野

本発明は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体に関する。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法に関する。

従来技術

放線菌の生産する様々な代謝産物のなかには生理活性物質として重要な物質が見出されている。とりわけ構造上ポリケチドを母核にもつ化合物（以下、ポリケチド化合物という）が多く見出されている。例えば、抗菌性物質として知られるエリスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、ミデカマイシン、マイシナマイシン、抗真菌性物質として知られるナイスタチン、アンフォテリシン、殺虫性物質として知られるミルベマイシン、エバーメクチン、免疫抑制物質として知られるタクロリムス、ラパマイシンおよび抗腫瘍性物質として知られるダウノマイシン、アドリアマイシン、アクラシノマイシンなどのように種々の生物活性を有する化合物が知られている。

そのような化合物の1つとしてプラジエノライドと命名された優れた抗腫瘍活性を示す一群のマクロライド系化合物がある。プラジエノライドは、放線菌ストレプトマイセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株の培養物から見出された化合物群の総称であり、下記式(I)で示される 11107B (プラジエノライド B) をはじめとして 50 種以上の類縁体が知られている (W002/060890)。



一方、ポリケチド化合物の生合成機構について多くのことが知られている。上記の多種多様なポリケチド化合物は共通な生合成機構を共有していると言われており、その機構は脂肪酸の生合成と極めて類似している。即ち、ポリケチド化合物の合成は酢酸やプロピオン酸などの低級脂肪酸が連続的に縮合し、次いで伸張したアシル基の β 位のカルボニル基を脂肪酸合成と同様な方法で様々なにケトン還元、脱水あるいはエノイル還元する工程により生合成される。これら多くのポリケチド化合物の種々の反復的な合成工程はそれぞれの反応触媒活性に必要な別々の活性部位（ドメイン）を有する高分子の多機能酵素複合体によって調節されると言われている。ポリケチド生合成の一般的な反応様式は、例えば、Ann. Rev. Gen., 24 (1990) 37-66 および Ann. Rev. Microbiol., 47 (1993) 874-912 に概説されている。

ポリケチド合成酵素をコードしているDNA配列は一般にポリケチド骨格合成に必要なすべての活性をコードしており、縮合工程と縮合後の修飾工程を含む反復単位、即ちモジュールに構成されていることが明らかにされている。各々の触媒活性は、各縮合工程に含まれる特定のカルボン酸構成単位に対する特異性に関与するかあるいは達成される特定の縮合後の修飾機能を規定する異なる部位が関与している。例えば Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116 にはストレプトマイセス・ベネズエラエ (*Streptomyces venezuelae*) ATCC15439 のピクロマイシン生合成に関わるポリケチド合成酵素をコードする遺伝子について記載されている。また WO93/13663 にはサッカロポリスボラ・

エリスレア (*Saccharopolyspora erythraea*) のエリスロマイシンポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の構成が記載されている。この遺伝子は 6 つのモジュールから構成されており、各モジュールが 1 つの縮合工程を行う。即ち、アシル側鎖伸長の正確な配列と伸長している鎖の修飾は各モジュールに存在する遺伝子情報によって決定される。

また、多種多様なポリケチド化合物は、ポリケチド合成酵素によりポリケチド骨格の合成が行われた後、水酸化、エポキシ化、メチル化などの修飾反応を触媒する酵素（以下、修飾酵素ということがある）により、しばしば修飾を受けて最終的な代謝産物に変換される。これらの生産に関与する遺伝子群、すなわち最終的な代謝産物を生合成するために必要な酵素のほか、生産調節に必要な調節因子などをコードする遺伝子（以下、これらの生合成に関与する遺伝子群を総称して単に「生合成遺伝子」と称することがある）は、一般に生産菌のゲノムまたはプラスミド上の DNA 領域にクラスターを形成して配置されていることが明らかにされている。

ポリケチド合成酵素をコードする遺伝子の塩基配列情報が決定されれば、その情報を基にして、ドメインを改変することにより、炭素鎖の大きさ、縮合過程の β 位炭素の官能基を変化させることができることが可能となってくる。例えば Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 7119-7123 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内の特定ドメインを選択的に不活化することにより、エリスロマイシンの新規誘導体を生じさせることができると記載されている。さらに、各モジュールのドメインを他のものと組み換えることにより、予測可能な新規の化合物を生産させることができることが可能となってくる。例えば

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 1846-1851 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子内のドメインをいくつか組み換えることで多種の新規化合物ができることが記載されている。

また、修飾酵素をコードする遺伝子（以下、修飾酵素遺伝子ということがある）を含んだ生合成遺伝子クラスターの塩基配列が決定されれば、その情報を基にして、修飾酵素遺伝子を選択的に改変することにより、予測可能な新規の

化合物を生産させることが可能となってくる。例えば、*Science* 252 (1991) 114-116 には、エリスロマイシンのポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に存在する水酸化酵素遺伝子 *eryF* を欠損させることで新たな誘導体 6-デオキシリスオノリド B ができることが記載されている。

さらに修飾酵素遺伝子の発現を活性化することで不要な副産物を減少させ、单一の目的成分を生産させることも可能となる場合がある。遺伝子発現の活性化には一般的にはプロモーターを置換することによる転写活性化、マルチコピーベクターを用いた遺伝子コピー数の増加、変異導入による遺伝子産物機能の向上などによる方法が知られている。また調節遺伝子を同様な方法で活性化させたり、逆に不活性化させたりすることで生産性を高めることが可能となる場合がある。

さらに、これら生合成遺伝子クラスターをコードする遺伝子を取得し、適当な方法を用いて異種菌株に導入することで、異種菌株による目的ポリケチド化合物の生産ができる場合がある。この時用いる異種菌株は、微生物、特に短期間の培養が可能な大腸菌などを使うと有利である。例えば *Science* 291 (2001) 1790-1792 には、大腸菌にポリケチド合成酵素遺伝子を組み込むことにより、エリスロマイシン前駆体である目的の 6-デオキシリスオノリド B を効率よく生産できることが記載されている。

発明の開示

本発明の課題は、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドおよびそれらのポリペプチドをコードする DNA およびそれらの改変体を提供することである。さらには、それら DNA およびそれらの改変体の一部または全体を保持する形質転換体、およびそれらの形質転換体を用いたマクロライド系化合物プラジエノライドの製造方法を提供することである。

本発明者らは、上記課題を解決するため、コロニーハイブリダイゼーション法に従って、一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されていると言われている配列に基づいて調製したプロ

ーブを用い、マクロライド系化合物プラジエノライド生産菌であるストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株(以下、Mer-11107 株ということがある)から目的の DNA の取得を試みたが、多数のコスミドが選択され目的の DNA を直ちに同定することはできなかった。

そこで、ポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌から修飾酵素の 1 つである水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)の遺伝子断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとすることによりポリケチド合成酵素領域の配列に基づいて取得された多数のコスミドから目的の DNA を含むいくつかのコスミドを選択した。

一方、Mer-11107 株は、多種類のプラジエノライド類縁体を生産する能力を有することから多数の修飾酵素の存在が推定される。本発明者らは、選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素が、これら多くの修飾酵素のうちの 6 位水酸化酵素であることを見出し、さらに Mer-11107 株固有の性質であるプロトプロラストになりにくい、あるいは常用される薬剤マーカーに耐性を有する等の遺伝子工学を適用するためには不利になる性質を克服することにより、初めて目的の DNA を取得、同定することに成功した。

すなわち、本発明は、以下の [1] ~ [20] に関する。

- [1] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも 1 個の領域を含んでなる単離された純粋な DNA。
- [2] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、[1]記載の DNA。
- [3] プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6 位水酸化酵素、7 位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、[1]または[2]記載の DNA。
- [4] ストレプトマイセス(*Streptomyces*) 属に属する微生物に由来することを特徴とする、[1]から[3]までのいずれかに記載の DNA。
- [5] 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選

選択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。

(1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列、

- (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列
- (g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列
- (h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列
- (i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

(2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする DNA が有する塩基配列

(3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が 70% 以上である塩基配列

(4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列

(5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含む DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までのいずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列

[6] 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、[1]記載の DNA。

- (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連続した塩基配列

(g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連続した塩基配列

(h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連続した塩基配列

(i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連続した塩基配列

[7] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA によりコードされるポリペプチド。

[8] ポリケチド合成酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[9] 配列番号 2、3、4 または 5 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[8]記載のポリペプチド。

[10] 6 位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[11] 配列番号 6 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[10]記載のポリペプチド。

[12] 18, 19 位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[13] 配列番号 8 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[12]記載のポリペプチド。

[14] 転写調節因子活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[15] 配列番号 9 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[14]記載のポリペプチド。

[16] 7 位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、[7]記載のポリペプチド。

[17] 配列番号 7 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、[16]記載のポリペプチド。

[18] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

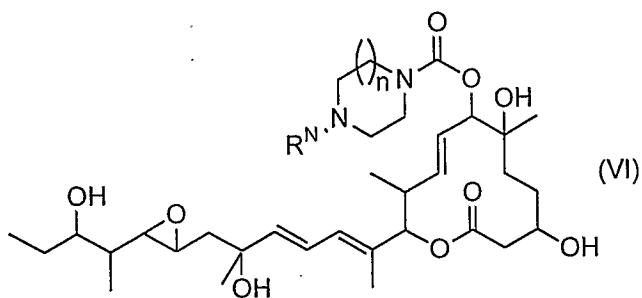
[19] [1]から[6]までのいずれかの項に記載された DNA を保持する形質転

換体。

[20] [19]記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液かプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

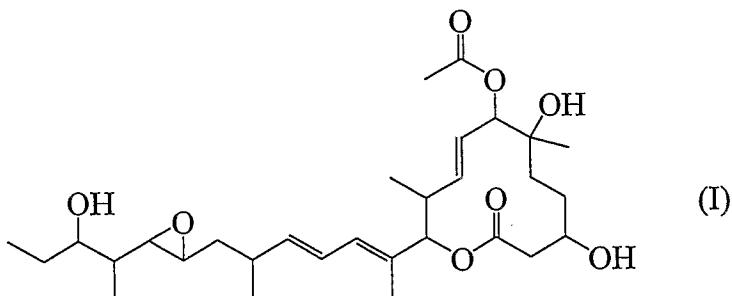
[21] プラジエノライドがプラジエノライドBである、[20]記載の製造方法。

[22] 式 (VI)



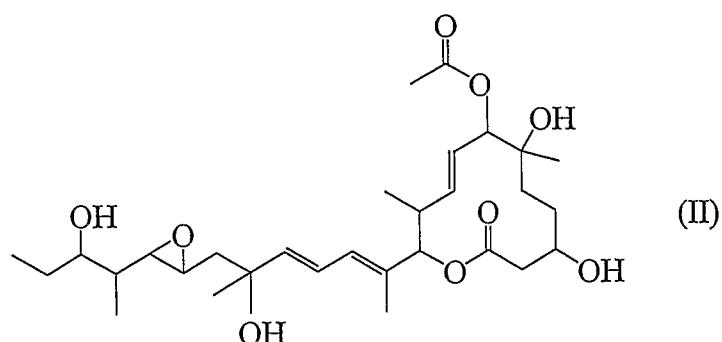
[式中、R^Nは、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、nは、1または2を示す]で表されるプラジエノライドD誘導体を製造方法であって、

(1) [20]または[22]に記載の製造方法によって得られる式 (I)



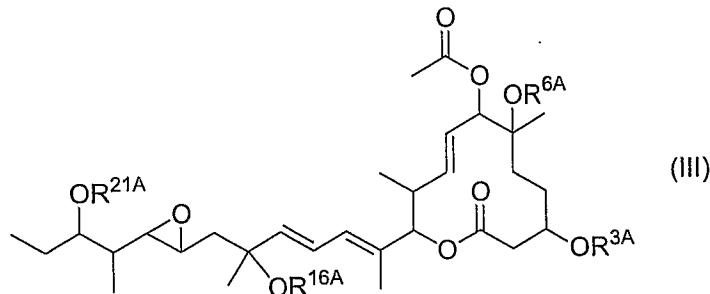
の化合物（プラジエノライドB）の16位に水酸基を導入して、

式 (II)



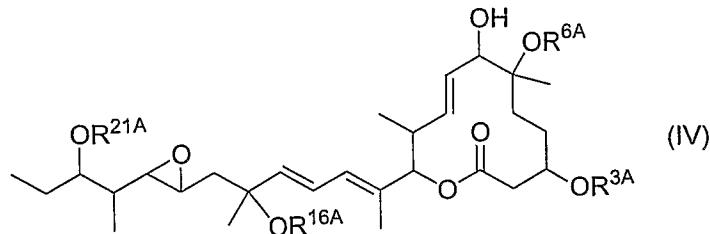
の化合物（プラジエノライドD）に変換する工程、

(2) 式 (I I) の化合物の 3、6、16 及び／または 21 位の水酸基に適宜保護基を導入して、式 (I I I)



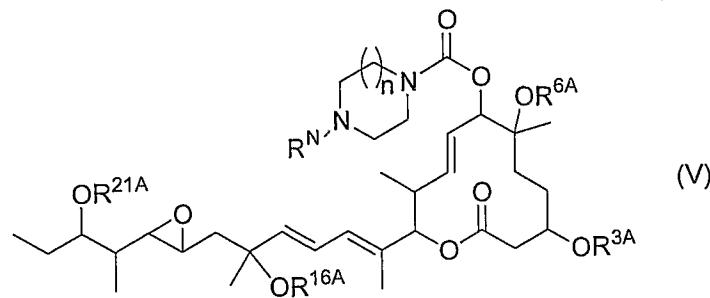
の化合物[式中、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、水素原子または水酸基の保護基を示す (ただし、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、同時に水素原子を示さない)]に変換する工程、

(3) 式 (I I I) の化合物の 7 位のアセチル基を脱離させることにより、式 (I V)



の化合物[式中、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (I V) の化合物の 7 位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 R^N 、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、前記の意味を有する]に変換する工程

および (5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。

発明の詳細な説明

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

なお、本発明書において、「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好ましい。

「環状の低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6個のアルキル基を意味し、具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル等が挙げられ、特に、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好ましい。

「ストリンジエントな条件下でハイブリダイズするDNA」とは、例えば、上記(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列を有するDNAをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、ブラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはブラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7~1.0Mの塩化ナトリウム存在下、65°Cでハイブリダイゼーションを行った後、0.1~2倍濃度のSSC溶液(1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムよりなる)を用い、65°C条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるDNAをあげることができる。

「DNAの改变体」とは、構成塩基の削除、変換、付加、挿入などにより修飾されたもの、あるいはその誘導体を意味する。

「相同性」とは、2つの配列を最適の態様で整列させた場合に、2つの配列間で共有する一致したヌクレオチドの百分率を意味する。すなわち、相同性=(一致した位置の数/位置の全数)×100で算出でき、市販されているアルゴリズムを用いて計算することができる。また、このようなアルゴリズムは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215 (1990) 403-410に記載されるNBLASTおよびXBLASTプログラム中に組込まれている。

「類縁体」とは、化学構造を特徴づける主骨格が同じで、修飾の様式や側鎖

の形状などが異なる化合物を意味する。

本発明においては、マクロライド系化合物プラジエノライドを生産する能力を有する微生物の培養菌体から、プラジエノライドの生合成に関するポリペプチドを一部にまたは全体としてコードするDNAを単離し、塩基配列を決定することができる。このような微生物としては、プラジエノライドを生産する能力を有するものであれば種および株の種類を問うことなく使用できるが、好ましい微生物として土壤から分離されたストレプトマイセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Mer-11107 株を挙げることができる。本菌株は、FERM P-18144 として平成 12 年 12 月 19 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号在の工業技術院生命工学工業技術研究所（その後、日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) に組織変更した）に寄託され、さらに平成 13 年 11 月 27 日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東 1 丁目 1 番地 1 中央第 6 在の独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管された。なお、本菌株の菌学的性状は次のとおりである。

(1) 形態

基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の胞子からなる胞子鎖を形成する。胞子の大きさは $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ 位で、胞子の表面は平滑 (smooth) を示し、胞子のう、菌核、鞭毛などの特殊な器官は認められない。

(2) 各種培地における生育状態

各種培地上で 28°C、2 週間培養後の培養性状を以下に示す。色調の記載はトレズナーのカラー・ホイールズ (Tresner の Color wheels) の色標名と括弧内に示す符号で表示する。

1) イースト・麦芽寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の胞子 (Light gray ; d) が見られる。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素は産生

しない。

2) オートミール寒天培地

生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の胞子(Gray ; g)が見られる。培養裏面は Nude tan (4gc) または Putty (1 1/2 ec) である。溶解性色素は産生しない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の胞子(Gray ; e)が見られる。培養裏面は Fawn (4ig) または Gray (g) である。溶解性色素は産生しない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の胞子(White ; a)が見られる。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素は産生しない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素は産生しない。

6) チロシン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の胞子(White ; a)が見られる。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素は産生しない。

(3) 各種炭素源の同化性

プリードハム・ゴトリーブ寒天培地に各種の炭素源を加え、28°C、培養 2 週間後の生育状況を以下に示す。

1) L-アラビノース	±
2) D-キシロース	±
3) D-グルコース	+
4) D-フルクトース	+
5) シュークロース	+
6) イノシトール	+
7) L-ラムノース	-

8) D-マンニトール +

9) ラフィノース +

(+は同化する、-は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

(4) 生理学的諸性質

本菌の生理学的諸性質は以下の通りである。

1) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) : 12°C~37°C

2) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) : 21°C~33°C

3) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地) : 陰性

4) ミルクの凝固 (スキムミルク培地) : 陰性

5) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地) : 陰性

6) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地) : 陽性

7) メラニン様色素の產生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性

(チロシン培地) : 陰性

8) 硫化水素の產生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) : 陰性

9) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有ブロス) : 陰性

10) 食塩の耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) : 食塩含有量 4%以下

で生育

(5) 菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸およびグリシンが検出された。

本発明者らはモレキュラ・クローニング第2版に記載されたコロニーハイブ

リダイゼーション法に従って、上記微生物から本発明のDNAの取得を試みた。

まず Mer-11107 株のゲノム DNA を適当な制限酵素、例えば Sau3AI で部分分解

したものを、大腸菌内で複製可能なコスミドベクターを制限酵素、例えば

BamHI で分解したものと連結して得た組換え DNA を大腸菌に組込み形質導入株

を得た。一方、Mer-11107 株から取得した DNA を鋳型とし、一般にポリケチド

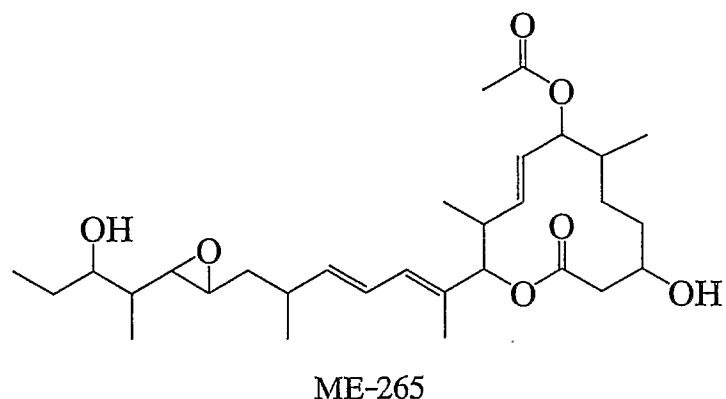
合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されている

と言われている配列情報と、ピクロマイシン生産菌のケト合成酵素領域の配列

情報 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 12111-12116) とを参考に設計された

プライマーを用いて PCR を行い増幅された DNA を取得した。得られた DNA をプローブとして先に調製した形質導入株をスクリーニングしたが、多数の陽性クローン(コスミド)が取得され、目的の DNA をもつ形質導入株を直ちに同定することはできなかった。

そこでポリケチド合成酵素遺伝子の近傍に修飾酵素遺伝子が存在する可能性が高いことに着目し、公知の放線菌 2 株から 2 種類の水酸化酵素(シトクロム P450 酵素)遺伝子の断片を PCR 法にて取得し、これをプローブとして、先に得られた多数の形質導入株をスクリーニングし、プローブと結合する 1 種類の形質導入株を選択した。そして選択されたコスミド中に存在する水酸化酵素遺伝子と結合する DNA を取得し、配列を決定した。さらにこれを大腸菌に導入し、形質転換された大腸菌がプラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、下記式で表される ME-265 をプラジエノライド B に変換する能力をもつことを見出し、この DNA が、6 位水酸化酵素をコードする DNA であることを確認した。



こうしてプラジエノライドの生合成に関する DNA の一部が判明したので、この 6 位水酸化酵素をコードするシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いてサザンハイブリダイゼーションを行い、先に取得した多数の陽性クローン(コスミド)からシトクロム P450 遺伝子に隣接するプラジエノライド生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選択し整列化した。

次いで得られたいいくつかのコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられるコスミドを用いて遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がプラジエノラ

イド生産能を失うことを確認することにより、取得した DNA の機能を確認することにした。まず、ポリケチド合成領域と考えられる領域の一部を欠失させたコスミドを作成し、汎用される手法を用いて Mer-11107 株の相同組換えを行い遺伝子破壊株を取得することを試みたが、いくつかの問題点が明らかになった。その 1 つは、Mer-11107 株が汎用されるリゾチーム処理ではプロトプラストにならないので、放線菌にプラスミドを形質転換させる方法として汎用されるプロトプラスト PEG 法が適用できないということである。

そこで本発明者らは、形質転換させる方法としてプロトプラスト PEG 法の代りに対数増殖期前期の大腸菌と適量の放線菌胞子とを混合して DNA を受渡す接合法を試みたが、Mer-11107 株は胞子を形成しにくい性質をもっていたため、さらに検討を加え、胞子菌体の放線菌の代りに対数増殖期前期まで培養した菌糸を用いることによりようやく形質転換することができた。

もう 1 つの問題点は Mer-11107 株が元々チオストレプトンにある程度の耐性をもっているため、放線菌の形質転換で汎用されるチオストレプトン耐性遺伝子をマーカーとして利用できないということである。そのため形質転換の手法を再度検討し、マーカーとしてアミノグリコシドリン酸化酵素遺伝子（アミノグリコシド耐性遺伝子）、選択培地としてリボスタマイシン含有培地をそれぞれ用いることにより、Mer-11107 株の形質転換株を効率的に選択できることを見出した。そしてこの方法を用いてポリケチド合成領域と考えられる DNA を破壊した遺伝子破壊株を作成し、その破壊株がプラジエノライド生産能を失うことを確認した。

こうして先に得られたコスミドに含まれる遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連していることが確認されたので、次に各コスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。まず、各コスミドを塩化セシウム法を用いて単離後、約 1kb に剪断しサブクローン化した。次いで得られたサブクローンに対し、それぞれの断片の塩基配列を決定し、プラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した（配列番号 1 参照）。

この配列番号 1 で示される DNA には、pldA I（塩基 8340～27935）、pldA II

(塩基 28021～49098)、pldA III (塩基 49134～60269)、pldA IV (塩基 60269～65692)、pldB (塩基 65707～66903)、pldC (塩基 68160～66970)、pldD (塩基 69568～68270) および pldR (塩基 72725～70020) の 8 つのオープン・リーディング・フレーム (ORF) が含まれていた。またこれらの配列によってコードされるポリペプチドのアミノ酸配列はそれぞれ配列番号 2～9 に示すとおりである。

こうして得られた Mer-11107 株のプラジエノライド生合成に関する DNA のうち、pldA I、pldA II、pldA III および pldA IV には、既に明らかにされている他のポリケチド生合成遺伝子と同様にモジュールと呼ばれる 1 またはそれ以上の反復単位をそれぞれ含むいくつかの転写解読枠があった。そして各モジュールは後述するとおりポリケチド合成の縮合反応に関するアシルキヤリアータンパク質 (ACP)、 β -ケトアシル ACP 合成酵素 (KS)、アシル転移酵素 (AT) と、 β 位カルボニル基修飾反応に関するケトアシル還元酵素 (KR)、脱水酵素 (DH) およびエノイル還元酵素 (ER) から選択されるドメインの全てあるいはいくつかをコードしており最後のモジュールにはポリケチド鎖をポリケチド合成酵素から切り離すチオエステラーゼ (TE) ドメインが存在していた。

図 1 に、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成経路を示した。開始モジュール (loading module) は他のモジュールと違って活性中心のシステムがグルタミンに置換されていることより、PldA I は初発反応に関与していることがわかる。またモジュール 10 にはチオエステラーゼ (TE) ドメインがあることより、PldA IV はポリケチドの最後の反応に関与していることがわかる。こうしてポリケチドの基本骨格が形成された後、さらに、pldB、pldC および pldD がコードしている酵素群 (PldB、PldC および PldD) により修飾を受け、プラジエノライドが合成されると思われる。なお、pldR はエバーメクチン生合成における転写調節因子をコードする遺伝子 aveR との相同性が高く、プラジエノライド生合成に関する DNA の転写調節因子をコードしていると思われる。

こうして明らかになったプラジエノライド生合成に関する DNA のモジュー

ルおよび対応するドメインは以下のとおりである。

ORF pldA I (配列番号 1 の塩基 8340～27935) は、開始モジュール、モジュール 1、モジュール 2 およびモジュール 3 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 2 に記載したアミノ酸配列で示される。

開始モジュール (塩基 8340～11384)

KSs : 塩基 8358～9620

ATs : 塩基 9702～10781

ACPs : 塩基 11148～11327

モジュール 1 (塩基 11385～16070)

KS1 : 塩基 11385～12650

AT1 : 塩基 12747～13829

KR1 : 塩基 14940～15803

ACP1 : 塩基 15825～16007

モジュール 2 (塩基 16071～21431)

KS2 : 塩基 16071～17336

AT2 : 塩基 17445～18536

DH2 : 塩基 18717～19418

KR2 : 塩基 20298～21167

ACP2 : 塩基 21189～21371

モジュール 3 (塩基 21432～27935)

KS3 : 塩基 21432～22695

AT3 : 塩基 22800～23880

DH3 : 塩基 24066～24779

ER3 : 塩基 25659～26588

KR3 : 塩基 26610～27476

ACP3 : 塩基 27498～27680

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KSs : アミノ酸 7～427

ATs : アミノ酸 455～814

ACPs : アミノ酸 937～996

KS1 : アミノ酸 1016～1437

AT1 : アミノ酸 1470～1830

KR1 : アミノ酸 2201～2488

ACP1 : アミノ酸 2496～2556

KS2 : アミノ酸 2578～2999

AT2 : アミノ酸 3036～3399

DH2 : アミノ酸 3460～3693

KR2 : アミノ酸 3987～4276

ACP2 : アミノ酸 4284～4344

KS3 : アミノ酸 4365～4786

AT3 : アミノ酸 4821～5181

DH3 : アミノ酸 5243～5480

ER3 : アミノ酸 5774～6083

KR3 : アミノ酸 6091～6379

ACP3 : アミノ酸 6387～6447

ORF pldA II (配列番号 1 の塩基 28021～49098) は、モジュール 4、モジュール 5、モジュール 6 およびモジュール 7 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 3 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 4 (塩基 28021～33540)

KS4 : 塩基 28132～29397

AT4 : 塩基 29530～30627

DH4 : 塩基 30865～31566

KR4 : 塩基 32413～33276

ACP4 : 塩基 33298～33480

モジュール 5 (塩基 33541～39003)

KS5 : 塩基 33541～34806

AT5 : 塩基 34912～35994

DH5 : 塩基 36175～36876

KR5 : 塩基 37755～38625

ACP5 : 塩基 38647～38829

モジュール6 (塩基 39004～43686)

KS6 : 塩基 39004～40269

AT6 : 塩基 40372～41454

KR6 : 塩基 42550～43407

ACP6 : 塩基 43429～43611

モジュール7 (塩基 43687～49098)

KS7 : 塩基 43687～44952

AT7 : 塩基 45031～46128

DH7 : 塩基 46303～47022

KR7 : 塩基 47881～48744

ACP7 : 塩基 48766～48948

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS4 : アミノ酸 38～459

AT4 : アミノ酸 504～869

DH4 : アミノ酸 949～1182

KR4 : アミノ酸 1465～1752

ACP4 : アミノ酸 1760～1820

KS5 : アミノ酸 1841～2262

AT5 : アミノ酸 2298～2658

DH5 : アミノ酸 2719～2952

KR5 : アミノ酸 3246～3535

ACP5 : アミノ酸 3543～3603

KS6 : アミノ酸 3662～4083

AT6 : アミノ酸 4118～4478

KR6 : アミノ酸 4844～5129

ACP6 : アミノ酸 5137～5197

KS7 : アミノ酸 5223～5644

AT7 : アミノ酸 5671～6036

DH7 : アミノ酸 6095～6334

KR7 : アミノ酸 6621～6908

ACP7 : アミノ酸 6916～6976

ORF pldA III (配列番号 1 の塩基 49134～60269) は、モジュール 8 およびモジュール 9 をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 4 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 8 (塩基 49134～53885)

KS8 : 塩基 49235～50501

AT8 : 塩基 50580～51656

KR8 : 塩基 52752～53621

ACP8 : 塩基 53642～53825

モジュール 9 (塩基 53886～60269)

KS9 : 塩基 53886～55151

AT9 : 塩基 55245～56342

DH9 : 塩基 56514～57230

ER9 : 塩基 58029～58925

KR9 : 塩基 58947～59804

ACP9 : 塩基 59826～60008

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS8 : アミノ酸 35～456

AT8 : アミノ酸 483～841

KR8 : アミノ酸 1207～1496

ACP8 : アミノ酸 1504～1564

KS9 : アミノ酸 1585～2006

AT9 : アミノ酸 2038～2403

DH9 : アミノ酸 2461～2699

ER9 : アミノ酸 2966～3264

KR9 : アミノ酸 3272～3557

ACP9 : アミノ酸 3565～3625

ORF p1dA IV (配列番号 1 の塩基 60269～65692) は、モジュール 10 をコードし、対応するヌクレオチドは、配列番号 5 に記載したアミノ酸配列で示される。

モジュール 10 (塩基 60269～65692)

KS10 : 塩基 60431～61696

AT10 : 塩基 61781～62869

KR10 : 塩基 63752～64609

ACP10 : 塩基 64631～64813

TE10 : 塩基 64832～65692

また対応するポリペプチドのアミノ酸配列は以下のとおりである。

KS10 : アミノ酸 55～476

AT10 : アミノ酸 505～867

KR10 : アミノ酸 1162～1447

ACP10 : アミノ酸 1455～1515

TE10 : アミノ酸 1522～1808

ORF p1dB (配列番号 1 の塩基 65707～66903) は、プラジエノライドの 6 位水酸化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 6 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dC (配列番号 1 の塩基 68160～66970) は、プラジエノライドの 7 位アシル化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 7 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dD (配列番号 1 の塩基 69568～68270) は、プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 8 に記載したアミノ酸配列で示される。ORF p1dR (配列番号 1 の塩基 72725～70020) は、プラジエノライドの生合成における転

写調節因子をコードし、対応するポリペプチドは、配列番号 9 に記載したアミノ酸配列で示される。

さらに本発明のDNAには、前記DNAだけでなく、それらの改変体であって、前記DNAに対して、ストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつプラジエノライドの生合成に関与するDNAも包含される。このような改変体のより具体的なものとして、配列番号 1 の塩基8340から塩基27935までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基28021から塩基49098までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基49134から塩基60269までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基60269から塩基65692までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基65707から塩基66903までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基68160から塩基66970までの連続した塩基配列、配列番号 1 の塩基69568から塩基68270までの連続した塩基配列または配列番号1の塩基72725から塩基70020までの連続した塩基配列のいずれかの配列と少なくとも70%、好ましくは80%、さらに好ましくは90%の相同性を示すものである。

こうして、一旦塩基配列を確定することができればその情報をもとに公知の方法によって本発明のプラジエノライドの生合成に関与する DNA を取得するともできる。

例えば、配列番号 1 に示された塩基配列を有する DNA を適当な制限酵素で消化し、モレキュラー・クローニング第 2 版記載の方法により消化された DNA を分離回収し、プローブまたはプライマーとして用いるオリゴヌクレオチドを調製する。プローブとして用いる場合には、得られた DNA 断片をジゴキシゲニン等で標識することが好ましい。ジゴキシゲニンによる標識には DIG ラベリング & デテクションキット（ロシュダイアノスティック社）等を用いることがこのましい。

次いでプラジエノライドを生産する能力を有する微生物の菌体から、モレキュラー・クローニング第 2 版等に記載のゲノムクローニング法または cDNA クローニング法を用いてライブラリーを作製する。得られたライブラリーから先に調製したプローブとハイブリダイゼーションするクローン（コロニー）を選

抜し、モレキュラー・クローニング第2版に記載の方法に従い選抜されたクローンからプラスミドを抽出し、得られたプラスミドから目的のプラジエノライドの生合成に関与するDNAを取得することができる。

この場合において、抽出されたプラスミドにプラジエノライドの生合成に関与するDNAの部分断片しか存在しない場合には、抽出されたプラスミドを適当な制限酵素、例えばBamHIで消化することにより、これらプラスミドの制限酵素地図を常法に従い作成する。次いでその制限酵素地図からいくつかのクローンに共通して存在する制限酵素断片を見出し、オーバーラップしている部分でクローン化断片をつなぎ合わせることでプラジエノライドの生合成に関与するDNA全体を含むDNAを取得することができる。

あるいは、上記したライブラリーおよびプライマーを用いて、直接PCR反応を行い、目的のDNAを直接増幅することにより、プラジエノライドの生合成に関与するDNAを取得することもできる。

プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードするDNAの塩基配列は、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばジデオキシン法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは373A・DNAシーケンサー(パーキン・エルマー社製)等の塩基配列分析装置を用いて分析することにより決定することができる。具体的には、2本鎖プラスミドDNAを種々の配列特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いたサイクルシーケンス反応の鑄型として直接用いるか、あるいは、DNA断片を細分化し、バクテリオファージM13にランダムにそして各断片が一部重複したライブラリーまたはプラスミドベクターを用いDNA断片の末端部分から順次欠失を導入した重複ライブラリーを作製し、ついで個々の組み換えDNA断片をベクター配列に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーを用いてDNA配列を決定することができる。

また、決定されたDNAの塩基配列に基づいて、例えば8905型DNA合成装置(パーセティブ・バイオシステムズ社製)等のDNA合成装置を用いて化学合成することにより目的とするDNAを調製することもできる。得られた塩基配列データの整理、編集および解析は既存のソフトウェア、例えばソフトウェア開発

社製 GenetyxTM を用いて行うことができる。

また本発明のポリペプチドは、例えばモレキュラー・クローニング第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー等に記載された方法を用い、本発明の DNA を宿主細胞中で発現させて製造することができる。本発明の DNA またはそれらの改変体を組み込む部位は、宿主微生物のプラスミド上または染色体上のいずれでもよい。このようなプラスミドは、前記 DNA またはそれらの改変体以外に、自律複製配列、プロモーター配列、ターミネータ配列、薬剤耐性遺伝子等を含んでいてもよい。さらに、プラスミドは、使用が予定される宿主のゲノムの一定領域と相同の配列をもつ組込み型プラスミドであってもよい。

このように本発明の DNA でコードされるポリペプチドを発現させるための宿主、プラスミドベクター系は、これらの DNA が安定に保持、発現される系であればどのような系でもよいが、例えば元々プラジエノライドを生産する能力を有する放線菌あるいはその類縁株を宿主とするならば、自律複製型ベクター pIJ6021 (Gene 166, 133-137 (1995)) や染色体組み込み型ベクター KC515 [The bacteria, vol. 9. Antibiotic-producing Streptomyces (ed: Queener, S. E. and Day, L. E.). p. 119-158. Academic Press, Orlando, Fla.] などが利用できる。

本発明の形質転換体により製造されたポリペプチドを単離・精製する方法としては、通常の酵素の単離・精製法を用いることができる。例えば、本発明のポリペプチドが、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し、水系緩衝液に懸濁後、超音波破碎機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。得られた無細胞抽出液を遠心分離することにより得られる上清から、通常の酵素の単離精製法により精製標品を得ることができる。

また、先に得られたポリペプチドのアミノ酸配列の情報を基に、フルオレニルメチルオキシカルボニル法 (Fmoc 法) 、t-ブトキシカルボニル法 (t-Boc 法) 等の化学合成法により本発明のポリペプチドを製造することもできる。

また先に取得したプラジエノライド生合成遺伝子を含有する形質転換体を培

地に培養し、培養物中にプラジエノライドを生成蓄積させ、該培養物からプラジエノライドを採取することによりプラジエノライドを製造することができる。培養条件は、特に制限はないが宿主の通常の培養条件に準ずる。

また、プラジエノライドの生合成に関与する DNA の塩基配列情報を基に、モジュールを修飾することにより、ポリケチド基本骨格の炭素鎖の大きさおよび縮合過程の β 位炭素の官能基を変化させることができる。さらにポリケチド形成後の修飾酵素を選択的に不活化することにより、予測可能なプラジエノライドの特定成分を優先的に生産させることが可能である。例えば、主としてプラジエノライド B を生産する菌株である Mer-11107 株の pldB を欠損変異することにより、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である、ME-265 を主に生産する菌株にすることが可能である。pldB を欠損変異する方法としては、モレキュラー・クローニング第 2 版等に記載の常法により、相同組換えによる置換、あるいは変換を行う方法をあげることができる。

こうして取得された特定のプラジエノライドを優先的に生産することが可能となった菌株を用い、プラジエノライド B の製造法に準じて、特定のプラジエノライドを製造することができる。

本発明により、マクロライド系化合物プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする DNA を単離して、その塩基配列を決定することができる。さらにその DNA を担持するプラスミド、そのプラスミドで形質転換した形質転換体を作成し、その形質転換体を用いて、プラジエノライドを効率よく生産することができる。さらに得られた DNA の配列を修飾、変更することにより取り込まれるカルボン酸の種類、縮合後の修飾反応、骨格形成後の修飾反応、またそれらのあらゆる組み合わせを改变することにより新規または特定のプラジエノライドの生産が可能になる。

図面の簡単な説明

図 1 は、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成経路を示した図である。

図2は、Mer-11107 株におけるプラジエノライドの生合成に関するDNAの各ORFとコスミドの対応関係を示した図である。

図3は、pKU253の構造を示す図である。

実施例

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。また下記の説明中、特に記載がない限り表示濃度は重量%である。

実施例1：Mer-11107 株の培養およびゲノムDNAの取得

ストレプトマイセス・エスピー (Streptomyces sp.) Mer-11107 株の菌糸を 25ml の Tryptic Soy Broth に接種し、28°C、3日間振とう培養した。この結果得られた培養液から、D. A. Hopwood らの放線菌遺伝子実験書 Practical Streptomyces Genetics (The John Innes Foundation, Norwich, England, 2000) の Isolation genomic DNA (P162～170) 記載の方法に従ってゲノムDNAを調製した。

実施例2：Mer-11107 株のゲノムライブラリーの調製

滅菌精製水 160 μl と、Mer-11107 株のゲノムDNA溶液 (1mg/ml) 200 μl と、10倍濃度のM緩衝液 [100mM Tris-HCl (pH7.5), 100mM MgCl₂, 10mM ジチオスレートル, 500mM NaCl] 40 μl と制限酵素 Sau3AI (1unit/μl) 1 μl とを混合し、37°Cで3分インキュベートした。その後、50 μlを取り出し、50 μlのフェノール-クロロホルム混液 (フェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール = 25 : 24 : 1, 容量比) で抽出し、水相を回収し、さらに50 μlのクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に5 μlの3M酢酸ナトリウム (pH6.0) と150 μlのエタノールを加えて、-80°Cに30分置き、遠心することで沈殿してくるDNAを回収した。このDNAを70%エタノールで洗浄した後、90 μlの滅菌精製水に溶解し、10 μlの10倍濃度BAP緩衝液 [500mM Tris-HCl (pH9.0), 10mM MgCl₂] および5 μl bacterial alkaline phosphatase (0.5unit/μl、宝酒造社)を加えて37°Cで3時間インキュベートし

た。この反応液を $100\mu\text{l}$ のフェノール-クロロホルム混液（フェノール：クロロホルム：イソアミルアルコール=25：24：1, 容量比）で抽出し、水相を回収し、さらに $100\mu\text{l}$ のクロロホルムで抽出し、再び水相を回収した。この液に $10\mu\text{l}$ の 3M 酢酸ナトリウム (pH6.0) と $300\mu\text{l}$ のエタノールを加えて、 -80°C に 30 分置き、遠心することで沈殿してくる DNA を回収した。この DNA を 70% エタノールで洗浄した後、 $20\mu\text{l}$ の TE 緩衝液 [10mM Tris-HCl (pH8.0), 1mM EDTA] に溶解した。

一方で SuperCos コスミドベクター (Stratagene 社) $10\mu\text{g}$ を Stratagene 社のマニュアルに従い制限酵素 *Xba*I で消化後、calf intestinal alkaline phosphatase (宝酒造社) により DNA 末端の脱リン酸化を行い、さらに制限酵素 *Bam*HI で消化、精製後、 $10\mu\text{l}$ の TE 緩衝液に溶解した。

このコスミド DNA 溶液 $1\mu\text{l}$ に、前述の Mer-11107 株 DNA の Sau3A1 部分分解物の溶液 $2.5\mu\text{l}$ を加え、さらに滅菌精製水 $1.5\mu\text{l}$ 、DNA Ligation Kit (宝酒造社) の Solution II を $5\mu\text{l}$ 、Solution I を $10\mu\text{l}$ 順次加えた後、 23°C で 10 分インキュベートした。この反応液 $4\mu\text{l}$ を Gigapack III XL Kit (Stratagene 社) を用いてラムダファージにパッケージングした。得られたパッケージング液 (全量 $500\mu\text{l}$) について形質導入試験を実施して、コロニー形成能を検定した結果、 $380\text{cfu}(\text{colony forming unit})/\mu\text{l}$ であった。

実施例 3：各種プローブの調製

(1) ケト合成酵素コード領域を含むプローブの調製

一般にポリケチド合成酵素のケト合成酵素領域 (keto synthase domain) において保存されている配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 10 および 11 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、KS-3F および KS-4R を合成した。

KS-3F: 5' -GACCGCGGCTGGGACGTGGAGGG-3' (配列番号 10)

KS-4R: 5' -GTGCCCGATGTTGGACTTCAACGA-3' (配列番号 11)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
KS-3F (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
KS-4R (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果増幅された 930b DNA 断片を 0.8% アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 930b DNA 断片を切り出し、SUPREC-01(宝酒造社)を用いて DNA を回収精製した。さらに得られた DNA 断片 10ng を鉄型として反応サイクル数を 20 サイクルとする以外は前述の PCR と同じ反応条件でケト合成酵素コード領域を含む 930b DNA 断片を再増幅した。この DNA 断片を SUPREC-02(宝酒造社)を用いて濃縮精製して得られた 50 μ l の TE 溶液をプローブ溶液とした。

(2) シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブの調製

シトクロム P450 遺伝子プローブを調製するために公知の 2 種のシトクロム P450 遺伝子を放線菌から増幅した。すなわちストレプトマイセス サーモトレランス (*Streptomyces thermotolerans*) ATCC11416 由来 ORF-A 遺伝子 (Biosci. Biotechnol. Biochem. 59:582-588, 1995) を増幅するために、それぞれ、以下の配列番号 1-2 および 1-3 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、CB-1F および CB-2R を合成した。

CB-1F: 5'-ATGACAGCTTGAAATCTGATGGATCCC-3' (配列番号 1-2)

CB-2R: 5'-TCAGAGACGGACCGGCAGACTCTTCAGACG-3' (配列番号 1-3)

一方でストレプトマイセス・ベネズエラエ (*Streptomyces venezuelae*) ATCC15439 由来 pikC 遺伝子 (Chem. Biol. 5:661-667, 1998) を増幅するために、

それぞれ、以下の配列番号 1 4 および 1 5 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PKC-1F および PKC-2R を合成した。

PKC-1F: 5'-GTGCGCCGTACCCAGCAGGGAACGACC-3' (配列番号 1 4)

PKC-2R: 5'-TCACCGCGCTCTCCGCCCCGCCCTGCC-3' (配列番号 1 5)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
primer-F (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
primer-R (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
ATCC11416 株または ATCC15439 株のゲノム DNA (100ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果增幅された 2 種の 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、各 DNA 断片 10ng/ μ l ずつを含む等量混合溶液を調製してプローブ溶液とした。

実施例 4：ケト合成酵素コード領域を含むプローブを用いたスクリーニング

実施例 2 で調製した Mer-11107 株のゲノム DNA ライブライリーのパッケージング液を使って大腸菌 XL-1Blue MR (Stratagene 社) を宿主とし、Stratagene 社のマニュアルに従って形質導入した。形質導入操作後の菌液を 10 枚の LB-50 μ g/ml アンピシリン-1.5% 寒天培地シャーレ (内径 90mm、高さ 15mm) に分注して広げ、37°C で 18 時間培養した。各シャーレに生育したコロニーを HybondN+ フィルター (amersham biosciences 社) に転写し、HybondN+ フィルターに添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、80°C で 2 時

間乾燥することでフィルター上にコロニー由來の DNA を固定化した。

実施例 3 (1) にて調製したケト合成酵素領域を含む 930b DNA 断片 100ng をプローブにして AlkPhos Direct System (amersham biosciences 社) を用いてゲノム DNA ライブラリーをコロニーハイブリダイゼーション法でスクリーニングした。ハイブリダイゼーションは塩濃度 0.5M NaCl で 65°C で 2 時間行った。プローブ DNA の標識、ハイブリダイゼーションおよび検出の条件については AlkPhos Direct System に添付されたマニュアルに記載された条件に従った。試験した約 7,600 コロニーのうち、アルカリホスファターゼで標識したプローブと強くハイブリダイズした 59 コロニーを分離した。このコロニーから派生した大腸菌クローンからコスミドを抽出精製した。

実施例 5 : シトクロム P450 遺伝子領域を含むプローブを用いたプラジエノライド生合成遺伝子領域を有するコスミドクローンの選択確認

実施例 4 で得られた各コスミドの DNA 溶液 2 μ l を HybondoN+ フィルター上にスポットし、添付のマニュアルに記載された条件でアルカリ処理、中和処理を行い、さらに 80°C で 2 時間乾燥することでフィルター上に DNA を固定化した。このフィルターを用いて、実施例 3 にて記述したシトクロム P450 遺伝子断片をプローブとして実施例 4 と同じ条件でハイブリダイゼーションを行った。この結果プローブと強くハイブリダイズしたコスミド 1 つを選択し、pKS58 と命名した。

pKS58 DNA を制限酵素 Sau3AI で部分分解した後、ファージベクター Zap Express、BamHI-CIAP 処理済 (Stratagene 社) にライゲーションし、Gigapack III XL Kit (Stratagene 社) を用いてラムダファージにパッケージングした。このファージ液を大腸菌 XL1-Blue MRF' に感染させて、プラークを形成させた。実施例 3 (2) で調製したシトクロム P450 遺伝子プローブを用いてプラークハイブリダイゼーションを行うことで、約 2 kb のシトクロム P450 遺伝子を含む DNA 断片をサブクローニングした。

このシトクロム P450 遺伝子 DNA 断片の配列を決定し、シトクロム P450 コード領域とされる N-末端および C-末端から、それぞれ、以下の配列番号 1 6 お

および 17 に示す塩基配列からなる 2 種のプライマー、即ち、PDL58-1F および PDL58-2R を合成した。

PDL58-1F: 5'-GCCCGCATATGGATCTGGAAACCCAACTTCTC-3' (配列番号 16)

PDL58-2R: 5'-GCACTAGTCAGCCGCGCTCGACGAGGAGGTG-3' (配列番号 17)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	31 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
PDL58-1F (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
PDL58-2R (100pmol/ μ l)	0.5 μ l
pKS58DNA (10ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 20 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果增幅された 1.2kb DNA 断片を QIAGEN PCR Purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 NdeI と SpeI で分解した。反応後 DNA を 0.8% アガロースゲル上で電気泳動し、分離した 1.2kb DNA 断片を切り出し、QIAGEN Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて DNA を回収精製した。この DNA 断片をシトクロム P450 遺伝子発現用プラスミド pT7NS-camAB (特願 2002-110311 号) の NdeI および SpeI 部位へ挿入することで pPDL96 を構築した。

このプラスミドで大腸菌 BL21 (DE3) を形質転換し、M9CG 培地 (1.28% Na₂HP0₄ · 7H₂O, 0.3% KH₂PO₄, 0.05% NaCl, 0.1% NH₄Cl, 1% カザミノ酸、0.4% グルコース、1mM MgCl₂、100 μ M CaCl₂、50 μ g/ml アンピシリン) にて菌密度として OD₆₀₀ (optical density at 600 nm) が 0.8 に達するまで培養した。5-アミノレブリン酸および IPTG をそれぞれ 80 μ g/ml、0.1mM になるよう添加

した後、22°Cで25時間培養を継続し、シトクロムP450タンパク質を誘導させた。誘導後、菌体を集めてCV緩衝液[50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.3)、1mM EDTA、10%グリセロール、1mMグルコース]5mlに懸濁した。この液1mlを試験管に取り、プラジエノライドBの6位デオキシ体であるME-265のDMSO溶液(50mg/ml)を5μl添加して28°Cで15時間インキュベートした。この反応液に1mlのアセトニトリルを加えて混合した後、遠心分離して上清を下記の条件にてHPLCで分析することでプラジエノライドBへの変換を認めた。このことからpKS58にプラジエノライド生合成遺伝子領域が含まれていることを確認した。

(HPLCの分析条件)

分析装置：Shimadzu HPLC 10Avp

カラム：Develosil ODS UG-3(4.6mm×50mm 3μm)

移動相(容量%)：45%～55%メタノール(0～5分)

55% メタノール(5～13分)

55%～70% メタノール(13～21分)

45% メタノール(21～25分)

流速：1.2ml/分

検出：UV240nm

インジェクション容量：5μl

カラム温度：40°C

分析時間：25分

保持時間：ME-265；20分、プラジエノライドB；13分、

実施例6：シトクロムP450遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドの選定

実施例4で得られた、59個のコスミドDNAの中で、実施例5で得られたシトクロムP450遺伝子に隣接する生合成遺伝子クラスターを含むコスミドを選定した。

59個のコスミドDNAを制限酵素EcoRI, BamHIで消化し、得られた各々のDNA

をアガロースゲル電気泳動し、エバーメクチンアグリコン合成酵素遺伝子 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (1999) 9509-9514、特開平 2000-245457 号公報または WO 00/50605 パンフレット参照) の KS ドメインの DNA (aveA2 の KS6 domain)、AT ドメインの DNA (aveA1 の AT2 domain)、および実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子をプローブに用いたサザンハイブリダイゼーションを行った。

制限酵素 EcoRI, BamHI で消化した DNA の電気泳動パターンと、各プローブでのハイブリダイズしたバンドパターンの結果から、まず、同じ長さでハイブリダイズした DNA 断片を持つコスミドをグループ化した。そのうち、ほぼ同等のパターンを示したコスミドについては 1 つを残して削除し、残ったものでバンドパターンが部分一致するものについて整列化した。そして、実施例 5 で得られたシトクロム P450 遺伝子を含むコスミド pKS58 を中心とし、シトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含む側に隣接するコスミドとして pKS56, pKS54 を選出し、さらに pKS54 に隣接するコスミドとして pKS35 を選出した。また、コスミド pKS58 とシトクロム P450 遺伝子側からポリケチド合成酵素遺伝子を含まない側に隣接するコスミドとして pKS23 を選出した。その結果、図 2 に示すようにプラジエノライド生合成遺伝子クラスターを包括するコスミドクローンとして pKS23, pKS58, pKS56, pKS54, pKS35 が選定された。

実施例 7：プラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株の作製

実施例 6 で選定されたコスミドのうち、ポリケチド合成領域を含むと考えられる pKS56 の DNA を用いた生合成遺伝子破壊株の作製を行った。

pKS56 のコスミド DNA を制限酵素 BamHI で消化し、2kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子 (aminoglycoside 3" -adenyltransferase; 以下 aadA と略記するときがある) BamHI 消化断片と NEB quick ligation kit (New England Biolabs 社) を用いて連結した。こうして、BamHI により pKS56 のコスミド DNA 内の 30kb (図 2 の A 部位: 配列番号 1 のヌクレオチド番号 31194-61374) が欠失し、2 kb のスペクチノマイシン耐性遺伝子と組み換わったコスミド p56aadA を得た。なお、aadA は、プラスミド pHP45omega (Gene 190, 315-317 (1997)) を制限酵素

BamHI で消化して作成したものである。

得られたコスミド p56aadA を Mer-11107 株に組み込むために、シャトルベクター pKU253 を用いた。p56aadA を制限酵素 EcoRI で消化し、アガロースゲル電気泳動により、各々コスミドベクター部分を含まない 14kb を分離して、ジーンクリーン II キット (バイオ 101 社) を用いて精製した。得られた 14kb の EcoRI 断片を、シャトルベクター pKU253 を EcoRI で消化したものと NEB quick ligation kit を用いて連結し、pKU253-56aadA を得た。なお、pKU253 は、図 3 に示すとおり、放線菌 *Streptomyces coelicolor* A3(2) 由来のプラスミド SCP2 (J. Gen. Microbiol., 126, 427-442, 1981) をベースに大腸菌のプラスミド pUC19 (Gene, 33(1), 103-119, 1985) を繋ぎ、アミノグリコシド耐性遺伝子 aphII (Gene, 19(3), 327-336, 1982) と接合遺伝子の oriT (J. Bacteriol., 169, 5320-5323, 1987) を入れて作成したものである。

得られた pKU253-56aadA を、接合大腸菌 S17-1 (ATCC47055) へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-56aadA 株を得た。得られた S17-1/pKU253-56aadA 株を、25 μg/ml のカナマイシンおよび 200 μg/ml のスペクチノマイシンを含む LB 培地 (1% バクトリップトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同時進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptic-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-56aadA 株供与菌懸濁液 500 μl を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10 μl と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-56aadA 形質転換株を得た。

得られた pKU253-56aadA 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。なお、プラスミドベクター

pKU253 は Mer-11107 株中での複製効率が悪く、薬剤耐性マーカー(リボスタマイシン)を含まない培地で培養すると、Mer-11107 株は pKU253 を保持できない。

pKU253-56aadA 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釀した懸濁液を、200 μ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地 (0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。スペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200 μ g/ml のスペクチノマイシンを含む YMS 寒天培地および 200 μ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、スペクチノマイシン耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し、ゲノム DNA 上の目的とする生合成遺伝子とみられる領域にスペクチノマイシン耐性遺伝子が挿入されたことをサザンハイブリダイゼーション法で確認した。得られた菌株を Mer-11107-56::aadA 株とした。

実施例 8：プラジエノライド生合成遺伝子クラスター破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株とコントロールとして親株の Mer-11107 株とその形質転換株の Mer-11107/pKU253 株の計 3 株について、プラジエノライド B の生産性を試験した。

実施例 7 で得られた Mer-11107-56::aadA 株と、Mer-11107 株および Mer-11107/pKU253 株の各々の凍結種母 200 μ l を、種母培地 (溶性でんぶん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、K₂HP0₄ 0.1%、MgS0₄ · 7H₂O 0.25%、CaCO₃ 0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°C で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300 μ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 β -シクロデキストリン 2%、CaCO₃ 0.1% pH 7.5) 30ml に植菌し、25°C で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液に対して 9 倍量のアセトニトリルを加えて抽出した。得られた抽出液について HPLC にてプラジエノライド B 量を測定した。測定結果を表 1 に示す。

また、HPLC の測定条件を以下に示す。

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm × 50mm 3 μm)

移動相 (容量%) : 45%~55% メタノール (0~5 分)

55% メタノール (5~13 分)

55%~70% メタノール (13~21 分)

45% メタノール (21~25 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 5 μl

カラム温度 : 40°C

分析時間 : 25 分

保持時間 : プラジエノライド B 13 分

表 1

	プラジエノライド B (mg/L)		
	Mer-11107株	Mer-11107/pKU253株	Mer-11107-56::aadA株
4日培養 (96 h r)	1117.5	992.0	0.0
5日培養 (120 h r)	1673.4	1481.5	0.0

この結果、図 2 における A 部位を欠損した Mer-11107-56::aadA 株はプラジエノライド B を全く作らない株であることが確認された。このことより、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連していることが示された。

実施例 9 : プラジエノライド生合成遺伝子クラスターの塩基配列の決定
 プラジエノライド生合成遺伝子をコードする一群の DNA の塩基配列を決定した。実施例 8 より図 2 の A 部位の欠損株はプラジエノライド B を生産できないことから、A 部位中の遺伝子がプラジエノライドの生合成に関連している。よって実施例 6 で選出した pKS35、pKS54、pKS58 および pKS23 の 4 つのコスミドについて、これらコスミド中の挿入 DNA 断片の塩基配列を決定した。

各コスミドを、塩化セシウム法を用いて単離後、HydroShear (Genomic

solutions 社)を用いて約 1kb に剪断し、BKL Kit (宝酒造社) を用いて、サブクローン化した。

得られたサブクローンに対し、蛍光標識プライマーを用いたサイクルシークエンス反応 (amersham biosciences 社) を行い、それぞれの断片の塩基配列を決定 (MegaBACE 1000:amersham biosciences 社) することにより、プラジエノライドの合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列を決定した(配列番号 1 参照)。

この DNA 中のオープン・リーディング・フレーム (ORF) を検索したところ、以下の 8 つの ORF が含まれていた。

pldA I : 塩基 8340～27935

pldA III: 塩基 28021～49098

pldA III: 塩基 49134～60269

pldA IV: 塩基 60269～65692

pldB: 塩基 65707～66903

pldC: 塩基 68160～66970

pldD: 塩基 69568～68270

pldR: 塩基 72725～70020

各 ORF とコスミドの対応関係を図 2 に示す。

実施例 10 : プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (pldB) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列 (配列番号 1 参照) より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちのシトクロム P450 遺伝子 pldB のみを破壊することで、プラジエノライド B の 6 位デオキシ体である ME-265 のみを生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pldB 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、19、20 および 21 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pldB-

L-Bgl2F、pldB-L-Hind3R、pldB-R-Hind3F および pldB-R-Bgl2R を合成した。

pldB-L-Bgl2F: 5' -GGGAGATCTAGAGGCCGGTTACCTCTACGAGTA-3' (配列番号 18)

pldB-L-Hind3R: 5' -GGGAAGCTTGCATGAGCTGTGCCAGATAG-3' (配列番号 19)

pldB-R-Hind3F: 5' -GGGAAGCTTGAACGGCGACAGTGTCTT-3' (配列番号 20)

pldB-R-Bgl2R: 5' -GGGAGATCTGCAGCGATCGTCTCGAGACCCTT-3' (配列番号 21)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
pldB-L-Bgl2F または pldB-R-Hind3F (50pmol/ μ l)	1 μ l
pldB-L-Hind3R または pldB-R-Bgl2R (50pmol/ μ l)	1 μ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 30 秒, 68°C 2 分) 30 サイクル

72°C 5 分

この反応の結果、pldB-L-Bgl2F と pldB-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 66302 を含む 1.57kb の DNA 断片 (DNA 断片 L1) が増幅され、pldB-R-Hind3F と pldB-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 66849 から塩基 68368 を含む 1.54kb の DNA 断片 (DNA 断片 R1) が増幅された。DNA 断片 L1 及び R1 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L1 及び R1 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある) 、及び制限

酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L1 と R1 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 5.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 21.4kb のプラスミド pKU253-L1-hyg-R1 が構築された。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株を、25 μg/ml のカナマイシンおよび 100 μg/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトリップトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同時進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptic-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-L1-hyg-R1 株供与菌懸濁液 500 μl を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10 μl と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L1-hyg-R1 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200 μg/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200 μg/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200 μg/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択し

た。得られた菌株は、ゲノム中の pldB 遺伝子内の 546bp (配列番号 1 の塩基 66303 から塩基 66848) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldB 破壊株であり、Mer-11107pldB::hyg 株とした。

実施例 1 1：プラジエノライドの 6 位水酸化酵素遺伝子 (pldB) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 1 0 で得られた Mer-11107 pldB::hyg 株の凍結種母 200 μ l を、種母培地 (溶性でんぶん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 K_2HPO_4 0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.25%、 $CaCO_3$ 0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°Cで 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300 μ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 β -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$ 0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25°Cで 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及び ME-265 の量を測定した。測定結果を表 2 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置：Shimadzu HPLC 10Avp

カラム：Develosil ODS UG-3 (4.6mm \times 50mm 3 μ m)

移動相 (容量%)：45%～55% メタノール (0～5 分)

55% メタノール (5～13 分)

55%～70% メタノール (13～17 分)

70% メタノール (17～35 分)

45% メタノール (35～40 分)

流速：1.2ml/分

検出：UV240nm

インジェクション容量：10 μ l

カラム温度：40°C

分析時間：35 分

保持時間：ME-265；22 分、プラジエノライド B；16 分

表 2

Mer-11107 pldB::hyg株	ME-265 (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (9 6 h r)	1247.7	0.0
5 日培養 (1 2 0 h r)	1316.6	0.0

実施例 1 2：ME-265 の単離精製と構造確認

実施例 1 1 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、菌体を水 10ml、40ml で洗浄した。ろ液と洗浄液と一緒にして酢酸エチル 100ml で抽出した。さらに水層に飽和食塩水 50ml を加え、酢酸エチル 50ml で再度抽出した。酢酸エチル層を合わせ飽和食塩水 50ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去した後、TLC (薄層クロマトグラフ、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒 トルエン:アセトン=2:1) により精製し ME-265 を 20.3mg 得た。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, 500MHz)： δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J(Hz))： 0.87 (3H, d, J=7.0Hz), 0.90 (3H, d, J=7.0Hz), 0.94 (3H, d, J=7.3Hz), 0.97 (3H, d, J=7.0Hz), 1.08 (3H, d, J=7.0Hz), 1.17-1.21 (1H, m), 1.24-1.36 (2H, m), 1.42-1.52 (3H, m), 1.61-1.66 (3H, m), 1.74 (3H, d, J=1.1Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.41-2.47 (1H, m), 2.43 (1H, dd, J=5.5, 13.9Hz), 2.51-2.58 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J=3.7, 13.9Hz), 2.65 (1H, dd, J=2.2, 8.1Hz), 2.72 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 3.51 (1H, dt, J=4.4, 8.4Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, J=8.8, 10.6Hz), 5.00 (1H, d, J=10.6Hz), 5.42 (1H, dd, J=9.2Hz, 15.0Hz), 5.49 (1H, dd, J=9.2, 15.0Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 6.08 (1H, d, J=10.6Hz), 6.32 (1H, dd, J=10.6, 15.0Hz)

この結果、pldB 破壊株である Mer-11107 pldB::hyg 株はプラジエノライド B を生産せずに、ME-265 を生産していることが確認された。すなわち、上記方法により、ME-265 を製造、取得することができた。

実施例 1 3：プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約

75kb の塩基配列（配列番号 1 参照）より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、そのうちの 7 位アシル化酵素遺伝子 pldC のみを破壊することで、プラジエノライドの 7 位脱アシル体（プラジエノライド B₁₂）を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pldC 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 18、22、23 および 24 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pldB-L-Bgl2F、pldC-L-Hind3R、pldC-R-Hind3F および pldC-R-Bgl2R を合成した。

pldB-L-Bgl2F: 5' -GGGAGATCTAGAGGCCGGTTACCTCTACGAGTA-3' (配列番号 1 8)

pldC-L-Hind3R: 5' -GGGAAGCTTCCAGTCTCGTGCTCACCAA-3' (配列番号 2 2)

pldC-R-Hind3F: 5' -GGGAAGCTTAGGCCCGTTGGAGAAGCTGTT-3' (配列番号 2 3)

pldC-R-Bgl2R: 5' -GGGAGATCTGCAGCCTCATCCTCACCGAGCTGAA-3' (配列番号 2 4)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
pldB-L-Bgl2F または pldC-R-Hind3F (50pmol/ μ l)	1 μ l
pldC-L-Hind3R または pldC-R-Bgl2R (50pmol/ μ l)	1 μ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分

(98°C 20 秒, 63°C 4 分) 30 サイクル

68°C 5 分

この反応の結果、pldB-L-Bgl2F と pldC-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 64756 から塩基 67220 を含む約 2.5kb の DNA 断片 (DNA 断片 L2) が

増幅され、pldC-R-Hind3F と pldC-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 68106 から塩基 71112 を含む約 3.0kb の DNA 断片 (DNA 断片 R2) が増幅された。DNA 断片 L2 及び R2 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglIII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglIII と HindIII で消化した DNA 断片 L2 及び R2 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hyg と略記することがある) 、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L2 と R2 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.8kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.8kb のプラスミド pKU253-L2-hyg-R2 が構築された。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を得た。得られた S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株を、25 μg/ml のカナマイシンおよび 100 μg/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同時進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptic-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/pKU253-L2-hyg-R2 株供与菌懸濁液 500 μl を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10 μl と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L2-hyg-R2 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当

に希釈した懸濁液を、200 μ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200 μ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200 μ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の pldC 遺伝子内の 886bp (配列番号 1 の塩基 67221 から塩基 68105) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldC 破壊株であり、Mer-11107pldC::hyg 株とした。

実施例 14：プラジエノライドの 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 13 で得られた Mer-11107 pldC::hyg 株の凍結種母 200 μ l を、種母培地 (溶性でんぶん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、K₂HP0₄ 0.1%、MgSO₄ · 7H₂O 0.25%、CaCO₃ 0.3% pH 無調整) 20ml に植菌し、25°C で 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300 μ l を、本培養培地 (スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 β -シクロデキストリン 2%、CaCO₃ 0.1% pH7.5) 30ml に植菌し、25°C で 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 25ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及びプラジエノライド B₁₂ の量を測定した。測定結果を表 3 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置：Shimadzu HPLC 10Avp

カラム：Develosil ODS UG-3 (4.6mm × 50mm 3 μ m)

移動相 (容量%)：45%～55% メタノール (0～5 分)

55% メタノール (5～13 分)

55%～70% メタノール(13～17分)

70% メタノール(17～35分)

45% メタノール(35～40分)

流速：1.2ml/分

検出：UV240nm

インジェクション容量：10 μ l

カラム温度：40°C

分析時間：35分

保持時間：プラジエノライド B₁₂；16分、プラジエノライド B；12分

表3

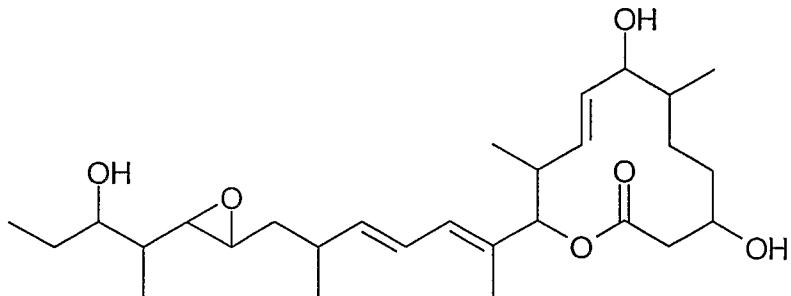
Mer-11107 pldC::hyg 株	プラジエノライド B ₁₂ (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4日培養 (96hr)	190.3	0.0
5日培養 (120hr)	252.9	0.0

実施例15：プラジエノライド B₁₂ の単離精製と構造確認

実施例14で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水10ml及びアセトニトリル10mlにて洗浄した。ろ液を酢酸エチル40mlにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣91.4mgをTLC(薄層クロマトグラフィー、Merck社製Art.5744 展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10:50)にて精製し、プラジエノライド B₁₂ (Rf=0.46, 3.1mg)を得た。

- 分子量:478, ESI-MS m/z 501(M+Na)⁺, 477(M-H)⁻
- ¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 500MHz): δ ppm(積分, 多重度, 結合定数 J(Hz)): 0.89(3H, d, J=6.7Hz), 0.90(3H, d, J=7.1Hz), 0.94(3H, t, J=7.5Hz), 1.07(3H, d, J=6.8Hz), 1.08(3H, d, J=6.8Hz), 1.16-1.26(2H, m), 1.27-1.36(1H, m), 1.41-1.67(7H, m), 1.74(3H, d, J=1.1Hz), 2.42(1H, dd, J=5.4, 14.2Hz), 2.44-2.58(2H, m), 2.56(1H, dd, J=3.5, 14.1Hz), 2.65(1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 2.72(1H, dt, J=2.3, 6.0Hz), 3.51(1H, dt, J=4.4, 8.6Hz), 3.57(1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.72-3.79(1H, m), 5.00(1H, d, J=10.7Hz), 5.30(1H, dd, J=9.7, 15.1Hz), 5.46(1H, dd,

$J=9.5, 15.0\text{Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.1\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=10.9, 15.1\text{Hz}$)



プラジエノライド B₁₂

この結果、pldC 破壊株である Mer-11107 pldC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド B₁₂ を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド B₁₂ を製造、取得することができた。

実施例 16：プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pldD) 破壊株の作製

実施例 9 で決定されたプラジエノライドの生合成に関連する DNA を含む約 75kb の塩基配列（配列番号 1 参照）より、図 1 に示された生合成経路でプラジエノライドが生合成されることが明らかとなった。そこで、18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pldD) を破壊し、その下流の 7 位アシル化酵素遺伝子 (pldC) の発現を抑えることで、プラジエノライドの 7 位脱アシル、18, 19 位オレフィン体（プラジエノライド Z）を生産する株を取得可能と考え、以下の方法で pldD 破壊株を作製した。

配列番号 1 記載の塩基配列に基づいて、それぞれ、以下の配列番号 25、26、27 および 28 に示す塩基配列からなる 4 種のプライマー、即ち、pldD-L-Bg12F、pldD-L-Hind3R、pldD-R-Hind3F および pldD-R-Bg12R を合成した。

pldD-L-Bg12F: 5' -GGGAGATCTAGACCTGTCCATGGATCTGGAAAC -3' (配列番号 25)

pldD-L-Hind3R: 5' -GGGAAGCTTCGGATCGTCTCGAGACCCCTT -3' (配列番号 26)

pldD-R-Hind3F: 5' -GGGAAGCTTGTGGGTGCCCTTCTGACTT -3' (配列番号 27)

pldD-R-Bg12R: 5' -GGGAGATCTGCAGGAGGAGCTGCTCGGGCTGAA -3' (配列番号 28)

これらのプライマーを用いて PCR を下記の条件にて行った。

(PCR 反応液組成)

滅菌精製水	30 μ l
2 倍濃縮 GC buffer	50 μ l
dNTP 混合溶液 (dATP, dGTP, dTTP, dCTP 各 2.5mM)	16 μ l
pldD-L-Bgl2F または pldD-R-Hind3F (50pmol/ μ l)	1 μ l
pldD-L-Hind3R または pldD-R-Bgl2R (50pmol/ μ l)	1 μ l
Mer-11107 株 total DNA (100ng/ μ l)	1 μ l
LA Taq polymerase (5u/ μ l, 宝酒造社)	1 μ l

(反応温度条件)

95°C 3 分
 (98°C 20 秒, 63°C 4 分) 30 サイクル
 68°C 5 分

この反応の結果、pldD-L-Bgl2F と pldD-L-Hind3R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 65700 から塩基 68368 を含む約 2.7kb の DNA 断片 (DNA 断片 L3) が増幅され、pldD-R-Hind3F と pldD-R-Bgl2R を用いた反応から、配列番号 1 の塩基 69514 から塩基 71951 を含む約 2.4kb の DNA 断片 (DNA 断片 R3) が増幅された。DNA 断片 L3 及び R3 を QIAGEN PCR purification Kit (QIAGEN 社) で精製した後、制限酵素 BglII と HindIII で消化した。

制限酵素 BglII と HindIII で消化した DNA 断片 L3 及び R3 と、制限酵素 HindIII で消化した 2.3kb のハイグロマイシン B 耐性遺伝子 (pHP45omegahyg : Gene 190, 315-317, 1997 由来。以下 hgy と略記することがある) 、及び制限酵素 BamHI で消化したシャトルベクター pKU253 (図 3 参照)、の計 4 者を DNA ligation kit ver. 2.1 (宝酒造社) で連結した。こうして DNA 断片 L3 と R3 の間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された形の約 7.4kb の DNA 断片が、pKU253 に挿入された約 23.4kb のプラスミド pKU253-L3-hyg-R3 が構築された。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 を、接合大腸菌 S17-1 へエレクトロポレーション法を用いて形質転換し、S17-1/pKU253-L3-hyg-R3 株を得た。得られた S17-

1/pKU253-L3-hyg-R3 株を、25 μ g/ml のカナマイシンおよび 100 μ g/ml のハイグロマイシン B を含む LB 培地 (1% バクトトリプトン、0.5% 酵母エキス、0.5% NaCl) 10ml に植菌し、30°C で 2 時間振盪培養後、集菌し、LB 培地 10ml で 2 回洗浄後、LB 培地 5ml に懸濁した。これを供与菌懸濁液とした。

供与菌懸濁液を調製するのと同時進行で、Mer-11107 株を TSB 培地 (Tryptic-Soya broth: 日水製薬社) 10ml に植菌し、30°C で 5 時間振盪培養後、集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 1ml に懸濁した。これを受容菌懸濁液とした。

得られた S17-1/ pKU253-L3-hyg-R3 株供与菌懸濁液 500 μ l を、Mer-11107 株受容菌懸濁液 10 μ l と混ぜ、Actino Medium No. 4 寒天培地 (日本製薬社) に塗布した。30°C で 18 時間培養後、2mg/ml のリボスタマイシンを含む 2.5ml の SNA (0.8% 栄養培地: Difco 社、0.4% 寒天) を重層した。30°C で 7 日間培養し、リボスタマイシンに耐性な pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を得た。

得られた pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株を、リボスタマイシンを含まない TSB 培地 10ml に植菌し、30°C で 24 時間振盪培養した。pKU253-L3-hyg-R3 形質転換株培養液を集菌し、滅菌水 10ml で 2 回洗浄後、滅菌水 10ml に懸濁した。適当に希釈した懸濁液を、200 μ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地 (0.4% 酵母エキス、1% 麦芽エキス、0.4% 溶性デンプン、2% 寒天、10mM 塩化カルシウム) に塗布し、30°C で 4 日間培養した。ハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地で生育したシングルコロニーを 200 μ g/ml のハイグロマイシン B を含む YMS 寒天培地および 200 μ g/ml のリボスタマイシンを含む YMS 寒天培地に植えかえ、30°C で 2 日間培養した。

培養後、ハイグロマイシン B 耐性で、リボスタマイシン感受性の株を選択した。得られた菌株は、ゲノム中の pldD 遺伝子内の 1146bp (配列番号 1 の塩基 68369 から塩基 69513) を欠失し、その間にハイグロマイシン B 耐性遺伝子が挿入された pldD 破壊株であり、Mer-11107 pldDC::hyg 株とした。

実施例 17：プラジエノライドの 18, 19 位エポキシ化酵素遺伝子 (pldD) 破壊株のプラジエノライド生産性試験

実施例 16 で得られた Mer-11107 pldDC::hyg 株の凍結種母 200 μ l を、種母

培地（溶性でんぷん 2%、エスサンミート 2%、酵母エキス 0.5%、 K_2HPO_4 0.1%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.25%、 $CaCO_3$ 0.3% pH 無調整）20ml に植菌し、25°Cで 2 日間培養した。

得られた種母培養液の 300 μl を、本培養培地（スタビローズ 5%、グルコース 1%、ファルマメディア 3%、 β -シクロデキストリン 2%、 $CaCO_3$ 0.1% pH7.5）30ml に植菌し、25°Cで 4 日間および 5 日間培養した。

培養終了後、得られた培養液 20ml に同量のアセトニトリルを加えて抽出した。その抽出液の一部を分取しアセトニトリルで 5 倍量に希釈し、下記の条件にて HPLC でプラジエノライド B 及びプラジエノライド Z の量を測定した。測定結果を表 4 に示す。

(HPLC 分析条件)

分析装置 : Shimadzu HPLC 10Avp

カラム : Develosil ODS UG-3 (4.6mm \times 50mm 3 μm)

移動相 (容量%) : 45%～55% メタノール (0～5 分)

55% メタノール (5～13 分)

55%～70% メタノール (13～17 分)

70% メタノール (17～35 分)

45% メタノール (35～40 分)

流速 : 1.2ml/分

検出 : UV240nm

インジェクション容量 : 10 μl

カラム温度 : 40°C

分析時間 : 35 分

保持時間 : プラジエノライド Z ; 20 分、プラジエノライド B ; 12 分

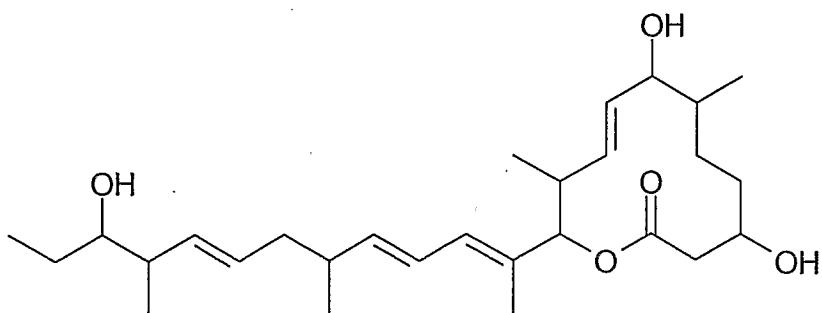
表 4

Mer-11107 pldC::hyg 株	プラジエノライド Z (mg/L)	プラジエノライド B (mg/L)
4 日培養 (96hr)	676.9	0.0
5 日培養 (120hr)	695.8	0.0

実施例 18：プラジエノライド Z の単離精製と構造確認

実施例 17 で得られたアセトニトリル抽出液をろ過し、更に水 10ml 及び酢酸エチル 10ml にて洗浄した。ろ液に飽和食塩水 40ml 及び酢酸エチル 90ml を加え抽出し、飽和食塩水 50ml にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を TLC (薄層クロマトグラフィー、Merck 社製 Art. 5744 展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10:50) にて精製し、プラジエノライド Z ($R_f=0.59$, 22.8mg) を得た。

- 分子量: 462, ESI-MS m/z 485 ($M+Na$)⁺, 461 ($M-H$)⁻
- 1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)):
0.89 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.17-1.37 (3H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 1.73 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 2.04 (2H, dd, $J=6.8, 6.8$ Hz), 2.07-2.15 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.3, 14.1$ Hz), 2.50-2.59 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J=3.4, 14.1$ Hz), 3.16-3.22 (1H, m), 3.57 (1H, dd, $J=9.6, 9.6$ Hz), 3.72-3.79 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 5.17-5.43 (3H, m), 5.46 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J=7.8, 15.1$ Hz), 6.05 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J=10.8, 15.1$ Hz)



プラジエノライド Z

この結果、pldD 破壊株である Mer-11107 pldDC::hyg 株は、プラジエノライド B を生産せずにプラジエノライド Z を生産していることが確認された。すなわち、上記方法によりプラジエノライド Z を製造、取得することができた。

請求の範囲

1. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする少なくとも 1 個の領域を含んでなる単離された純粹な DNA。
2. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドをコードする全ての領域を含んでなることを特徴とする、請求項 1 記載の DNA。
3. プラジエノライドの生合成に関与するポリペプチドが、ポリケチド合成酵素、6 位水酸化酵素、7 位アシル化酵素、18, 19 位エポキシ化酵素および転写調節因子から選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、請求項 1 または 2 記載の DNA。
4. ストレプトマイセス (*Streptomyces*) 属に属する微生物に由来することを特徴とする、請求項 1 から 3 までのいずれかに記載の DNA。
5. 以下の(1)項から(5)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも 1 個の塩基配列を含んでなる、請求項 1 記載の DNA。
 - (1) 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列。
 - (a) 配列番号 1 の塩基 8340 から塩基 27935 までの連續した塩基配列
 - (b) 配列番号 1 の塩基 28021 から塩基 49098 までの連續した塩基配列
 - (c) 配列番号 1 の塩基 49134 から塩基 60269 までの連續した塩基配列
 - (d) 配列番号 1 の塩基 60269 から塩基 65692 までの連續した塩基配列
 - (e) 配列番号 1 の塩基 65707 から塩基 66903 までの連續した塩基配列
 - (f) 配列番号 1 の塩基 68160 から塩基 66970 までの連續した塩基配列
 - (g) 配列番号 1 の塩基 69568 から塩基 68270 までの連續した塩基配列
 - (h) 配列番号 1 の塩基 72725 から塩基 70020 までの連續した塩基配列
 - (i) 配列番号 1 の塩基 1 から塩基 74342 までの連續した塩基配列
 - (2) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列を含む DNA とストリンジエントな条件下でハイブリダイズする DNA が有する塩基配列
 - (3) (1)項において定義されたいずれかの塩基配列との相同性が 70% 以上である塩基配列

(4) (1)項から(3)項までのいずれかの項で定義されたいずれかの塩基配列と相補的な塩基配列

(5) 遺伝暗号の縮重のため、(1)項において定義された塩基配列を含むDNAとストリンジエントな条件下でハイブリダイズしないが、(1)項から(3)項までのいずれかの項で定義された塩基配列と同じアミノ酸配列をコードする塩基配列

6. 以下の(a)項から(i)項までのいずれかの項で定義された塩基配列から選択された少なくとも1個の塩基配列を含んでなる、請求項1記載のDNA。

- (a) 配列番号1の塩基8340から塩基27935までの連続した塩基配列
- (b) 配列番号1の塩基28021から塩基49098までの連続した塩基配列
- (c) 配列番号1の塩基49134から塩基60269までの連続した塩基配列
- (d) 配列番号1の塩基60269から塩基65692までの連続した塩基配列
- (e) 配列番号1の塩基65707から塩基66903までの連続した塩基配列
- (f) 配列番号1の塩基68160から塩基66970までの連続した塩基配列
- (g) 配列番号1の塩基69568から塩基68270までの連続した塩基配列
- (h) 配列番号1の塩基72725から塩基70020までの連続した塩基配列
- (i) 配列番号1の塩基1から塩基74342までの連続した塩基配列

7. 請求項1から6までのいずれかの請求項に記載されたDNAによりコードされるポリペプチド。

8. ポリケチド合成酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

9. 配列番号2、3、4または5記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項8記載のポリペプチド。

10. 6位水酸化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

11. 配列番号6記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項10記載のポリペプチド。

12. 18,19位エポキシ化酵素活性を有することを特徴とする、請求項7記載のポリペプチド。

13. 配列番号 8 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項 12 記載のポリペプチド。

14. 転写調節因子活性を有することを特徴とする、請求項 7 記載のポリペプチド。

15. 配列番号 9 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項 14 記載のポリペプチド。

16. 7 位アシル化酵素活性を有することを特徴とする、請求項 7 記載のポリペプチド。

17. 配列番号 7 記載のアミノ酸配列またはその部分配列を有することを特徴とする、請求項 16 記載のポリペプチド。

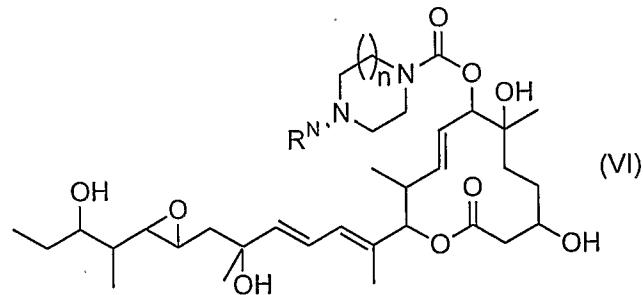
18. 請求項 1 から 6 までのいずれかの請求項に記載された DNA を担持する自立複製性または組み込み複製性の組み換えプラスミド。

19. 請求項 1 から 6 までのいずれかの請求項に記載された DNA を保持する形質転換体。

20. 請求項 19 記載の形質転換体を培地で培養し、その培養液かプラジエノライドを採取することを特徴とする、プラジエノライドの製造方法。

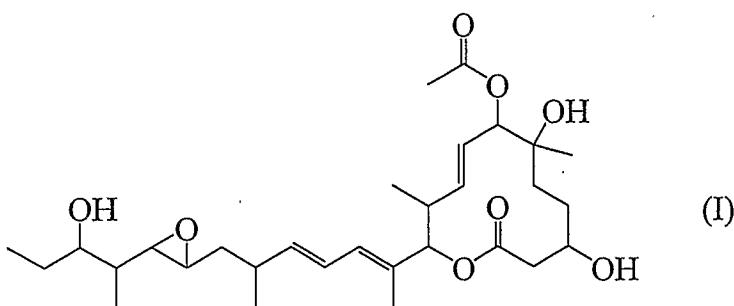
21. プラジエノライドがプラジエノライド B である、請求項 20 記載の製造方法。

22. 式 (VI)



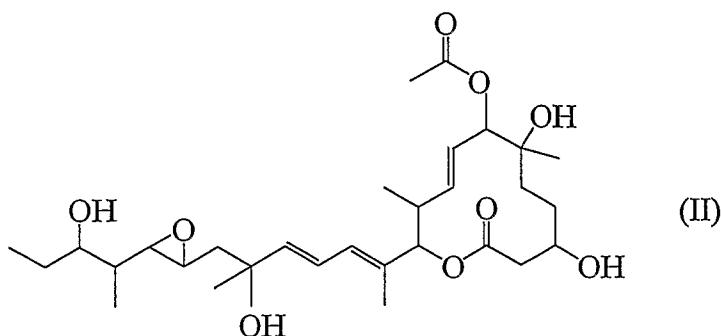
[式中、Rⁿは、低級アルキル基または環状の低級アルキル基を示し、nは、1または2を示す]で表されるプラジエノライド D 誘導体を製造方法であって、

(1) 請求項 20 または請求項 21 に記載の製造方法によって得られる式
(I)



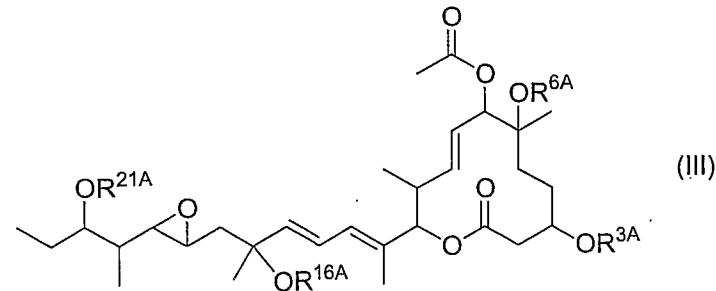
の化合物（プラジエノライドB）の16位に水酸基を導入して、

式（II）



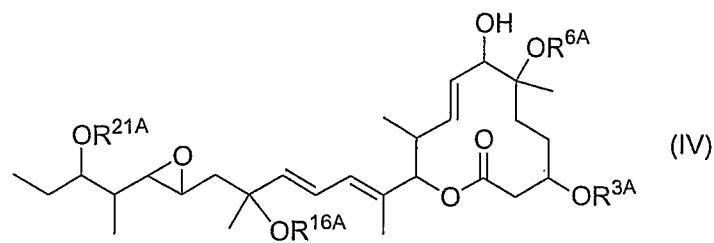
の化合物（プラジエノライドD）に変換する工程、

（2）式（II）の化合物の3、6、16及び／または21位の水酸基に適宜保護基を導入して、式（III）



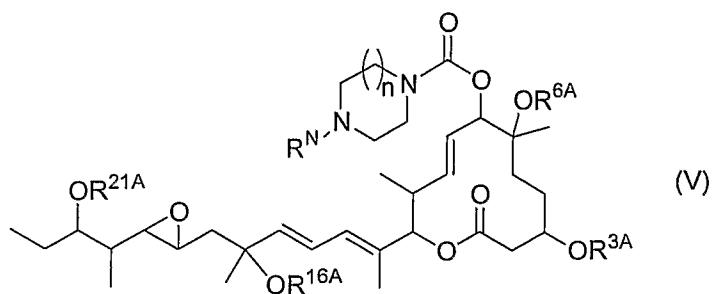
の化合物[式中、R^{3A}、R^{6A}、R^{16A}およびR^{21A}は、水素原子または水酸基の保護基を示す（ただし、R^{3A}、R^{6A}、R^{16A}およびR^{21A}は、同時に水素原子を示さない）]に変換する工程、

（3）式（III）の化合物の7位のアセチル基を脱離させることにより、式（IV）



の化合物[式中、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、前記の意味を有する]に変換する工程、

(4) 式 (IV) の化合物の 7 位に置換基を導入して、式 (V)



の化合物[式中、 R^N 、 R^{3A} 、 R^{6A} 、 R^{16A} および R^{21A} は、前記の意味を有する]に変換する工程

および (5) 式 (V) の化合物の保護基を脱離させる工程を含む製造方法。

図 1

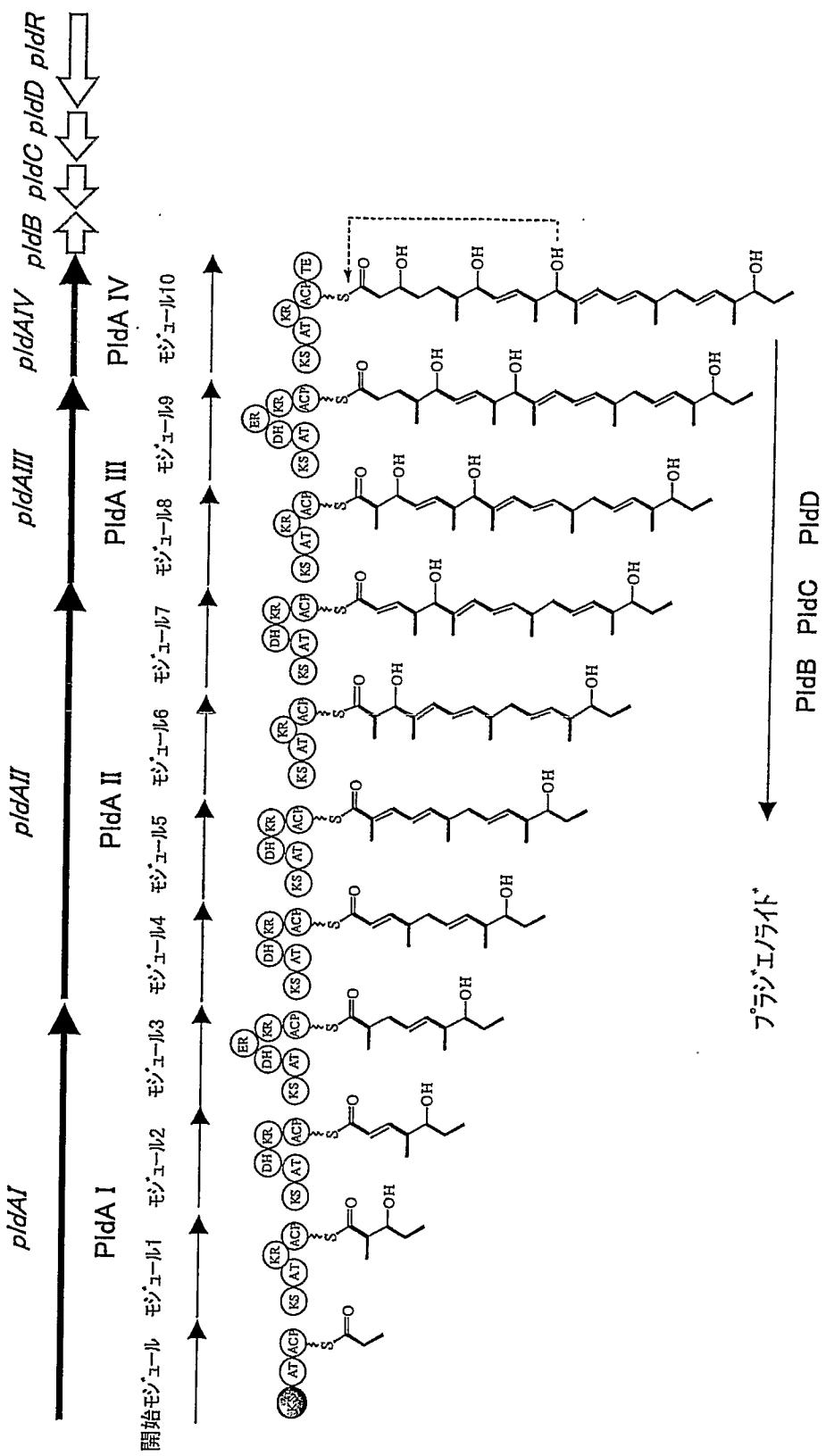


図 2

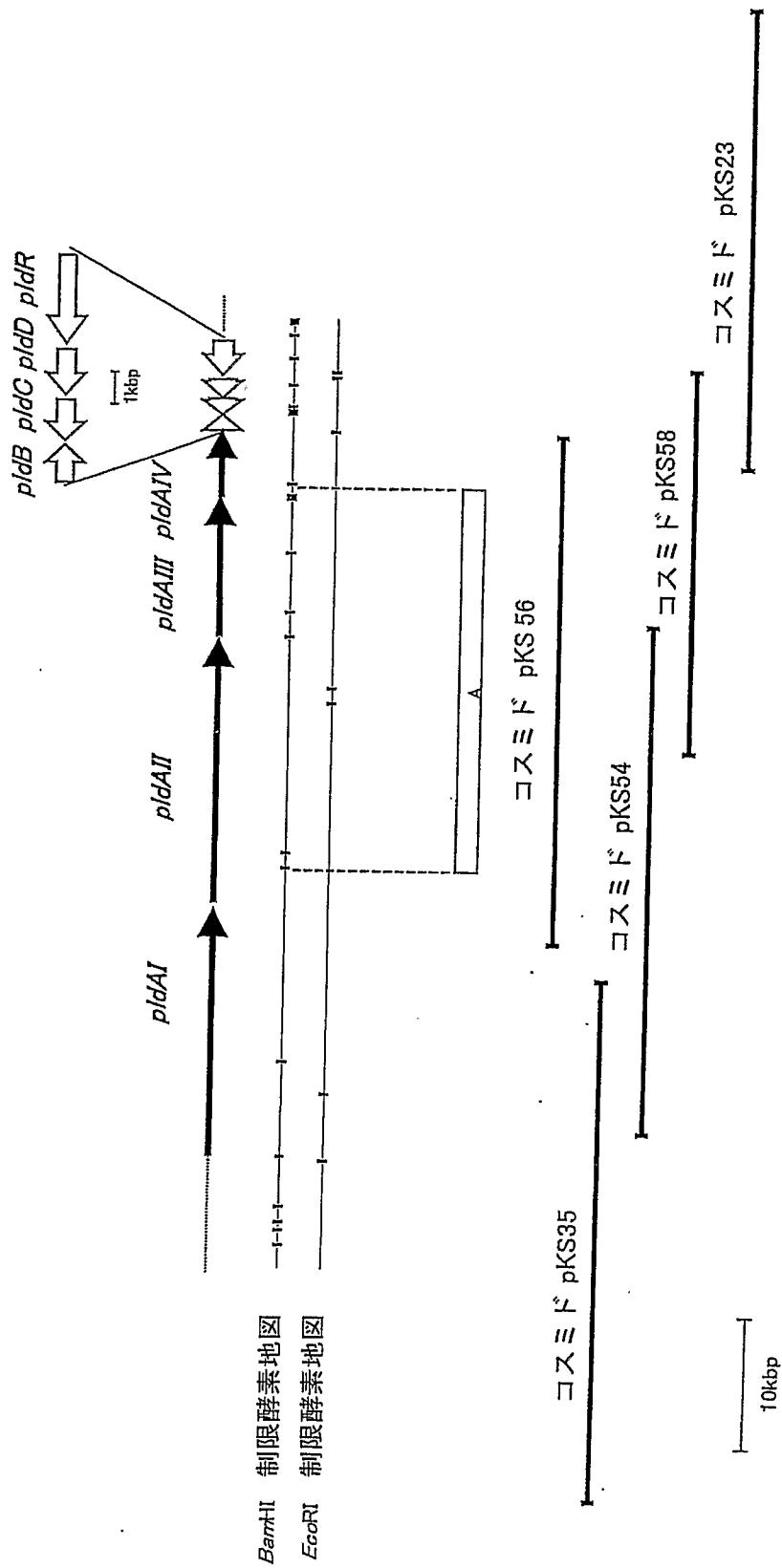
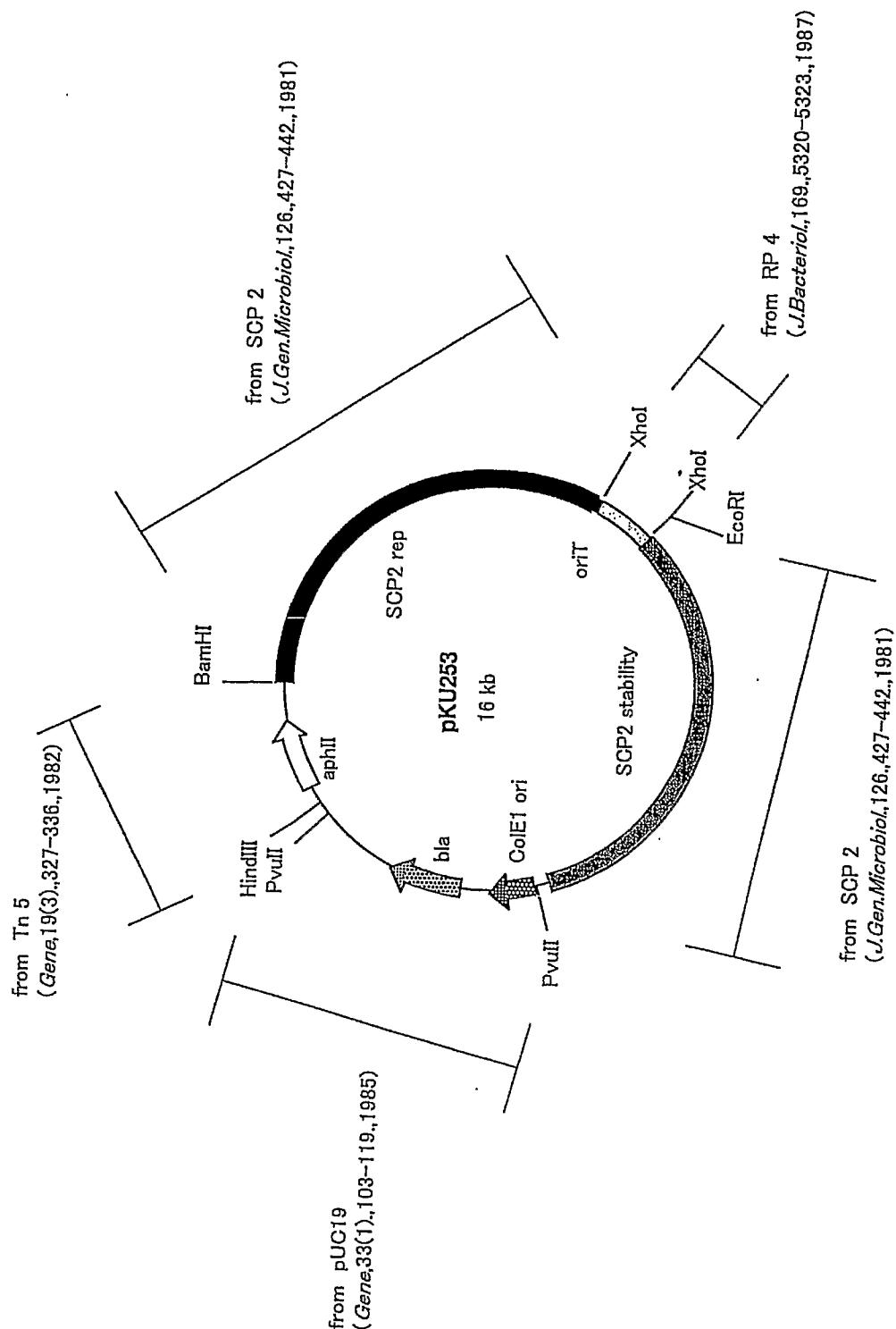


図 3



SEQUENCE LISTING

<110> MERCIAN CORPORATION
Eisai Co., Ltd

<120> The DNA encoding the polypeptides which are involved in biosynthesis
pladienolides

<130> 05047PCT

<160> 28

<210> 1
<211> 74342

<212> DNA

<213> Streptomyces sp.

<400> 1	cgatTTgca ccttgcacat cgctgggtgggt gtgaggcatg ctccatttgg aacataaaac	60
	ctctgaacctt ttaaggagggtt atggcggagggtt ctttcgacgc gacacgagggtt agaaggcgat	120
	gagaatcgtt gggatttcacc gggaggggcgc aggcatagag gtggcccgcc tgcggacgc	180
	cgggcggcgg gcagtcgttc tggcccgctt cgaagtcttc tggcccgacgc ccaccggcca	240
	tctggcgccgc ggggacgggtt gaccgtcgtt cccgggttcc gcggtggagtc tggtaaccgc	300
	gttttcgtccg gacgcgcggg tcatctgcattt cgggctcaac tacctcaagtc atgtggccgc	360
	gggaaacctac cgcgaccagg aagtccccgtt gcaccccccacgtt ctgttcgccc gctggacacgc	420
	gttcgttgcacc gtggacggaggccgtt cggagggtccgc ggtgcccctcg gacgaggccgc ggctggactgt	480
	ggagggttagt gtggttggctt ggggtggcgc accactctgtt gacgcccacgc cggaggaggc	540
	gtctgaccggc gtcatcggtt actccctctt caacgacccctt acctcccgcc gggctcagaa	600
	gctcacctt cagtggaccc ttggcaagaa cggggacaac tccggcccgcc tcggcccgat	660
	ggtgccggctt ggcgagggtt ggcgacctcgcc cgacggctcg cgggtacaga cccgggtcaa	720
	cggggagacgtt atgcaggatg gcagcacggc cgagatggtc tacaccgtgg tgcacacgc	780
	cgccgcacatc tcccgacactt tcatccgttcc tcccgccgac ctgcgttgcga cgggcaccc	840
	gtccggagtc ggctacgccc ggaccccccacgtt gcagcttctg cagccggagacgtcgtcga	900
	ggtgagggttc gaacggctcg gctgttgcgc caacccctgtt gtgttcaacgc acgcccggct	960
	gcgcgcaccc aagtggaggac gcaagaggcc cccgcggccgc cccgcggacgc cgggtgtcgc	1020
	cccttgcggca cacgcgcgcacgtt gtcacccgtcc tgcgttgcgc ggtcttcgc	1080
	tggggcaccgtt ttgaccgttgc tcaaggacta caccggaaac cagaagcgcc cggactgagc	1140
	gcggcccgat cgtggggagca ttccgaagcg aggccggccgc gctccgcgc gcttgcgtca	1200
	ggatgcgttt cctcccgccgc gtgaacgcggcc ggggttccctc gcacggcttagt gctgagactt	1260
	ctctcacatg gggagttccag tcgttgcggccg gatctgcggc cggagccgggtt accggccggc	1320
	agggtggaa cggcaactc acgtactccctt ccacgagccgg attacgggtc gggacacgaa	1380
	agggtggaga ccagggggcg gctcggccgc gggatttaggtt gttaggggtt cttgtatgggt	1440
	gctggcgccgc ggcggtggcc aggacgttgc tggggaaagccg ggagccggcgc acgttagtggc	1500
	ggcccttggcgtt ctggccacc ggcgttgcgc gctccgcctt ggtcaggggcc tgcagggtccc	1560
	gtgtggccctt ctgggtgttgc agggccctcgcc ttcgttgcata ggcgcggccgg cgaacccggc	1620
	ccaccatcgcc accctcggttgc agcgcgggttgc tctggccgtt ggttgcgttcccg aggctgtcgg	1680
	cggtgttccat gagctgcctt cagcagtcgtt tggagccgttgc gacgcggccgc tgcacccgtt	1740
	gggtctgttgc gtggtaggttgc agcaggatgttgc agcggatccca cggccgggtt tgcgcgttcc	1800
	gtttagtgcac cggccggccgc accctcggttgc ggcgttgcata gttactcccgat gttgttgcgg	1860
	gcacgtccatc ccaactccgttgc atggaggaga actccggccgc cagcactccgc ccccccggcga	1920
	tgaccaggtt ctgcagggttgc cgggacatcc gcccgttccc gttccgaccac ggggtggatct	1980
	tcaccaggtt cagggtgcgc accgcggccgc gtcaccaggac gtggccgttcc aggttcggcgtt	2040
	cgtttaggttgc gtccaccaggc tgcggccatca gggccggccgc cagggttgcgc tccggccctt	2100
	cgttagtcgtt ggcgcgttgc tgcggccggccgc cgggtatgttgc gatgcgttgc cgcacccact	2160
	ggccggccatc cccgcgcgcgc tgggtgggttgc cctgcgttgc cctgcgttgc ccaatgcgcgc ggttggagca	2220
	actccctgttgc gttagtgcgttgc tgcgttgcacttgc cttgttgcgttgc gttactcccgat gttgttgcgg	2280
	gctggtaggttgc caggcgttgc ggcgttgcgttgc cctgcgttgc cttgttgcgttgc atccacggca tgcgttgcgttgc	2340
	cgtccatcgatc gtcggccgcata tccttcgttgc cttgttgcgttgc cttgttgcgttgc atccacggca tgcgttgcgttgc	2400
	ccgcgttgcgc gtcggccgttgc accgcgttgc cttgttgcgttgc cttgttgcgttgc atccacggca tgcgttgcgttgc	2460
	gctgcaccggc gtcggccgttgc cttgttgcgttgc cttgttgcgttgc atccacggca tgcgttgcgttgc	2520
	cgtcggttgcgttgc gagggtggaggc gtcgttgcata gcaatgttgcgttgc atccacggca tgcgttgcgttgc	2580

ttccttcaac	gctgcggctt	catcaccgtc	cgtccacgt	gaacatgaac	tcgcccagct	2640
cgacgagcag	ggccaccggc	ctgcccaccc	acgctggta	ctgatcaaca	caccaggta	2700
acgagtagct	ctgcaggact	ggatggagtg	acaggcagcg	cggggcagcc	aagcaggcgg	2760
cgcgaccacg	taacggaccg	gccaacccga	gctgagcacc	ggtgagctcc	gcaaccggct	2820
gactgcccctc	agctacaaca	tcgagaacag	ctggccgagc	ttgcccggag	cgccggcgc	2880
ggatcacgtc	cgccgtgt	gcgagggcgc	cgccgttcc	ggccgtgtcg	tcgaccccag	2940
gcccgc当地	ttgctgagcg	acgcccgtt	ccggacgtcc	gcaacgtcg	gatcccgaga	3000
cgaggggtga	gccaagccgc	cgggatcacg	ccgcccgc	tgtgcctac	cacggcttgc	3060
cgatgtggag	gctggcaga	gatcccctca	gcccggta	cgtgcacggg	caggcaccgg	3120
cctggccgga	gctccgtcgc	gggcccgttg	agcggagtg	gccccggcac	cgagaccccg	3180
ccaggactcc	gtgcgaccaa	aagactcttc	gtctcacct	gtctcacaca	tctctcacaa	3240
acgagagcgc	acgggagcac	gcgagaaccc	ctgaccctgga	cattcgctgt	cgccacggac	3300
cacggccgac	caggtagaca	ttacataggc	taggactcga	ttctagtgtat	caagtcaaata	3360
gcccaggtc	gaggctgttt	ttgctgttgc	ccgagggtct	atatctcaca	tatttatttgc	3420
tggaactgc	gcacaaggc	gagatccatc	ggtgacccgg	gccccgtcgc	gagtgcgtga	3480
tcgacgaggt	ggaccggcccg	cggtatccca	aggacgcgc	ccgtcggtatc	ccgcccaccg	3540
agctggaggt	caggcgctgt	tcatcggtcg	gggtggcag	ctggcgactt	gccgcaagtt	3600
cgccctcacc	gcmcggaaact	acaccgcac	gaaactgtat	tctgtaggtcg	ggctcgggt	3660
gagcggaggc	tgcaaactcg	acctggccga	catcaagtgg	gacctggggc	gcttcgcaaa	3720
gctccatgt	cgtcacggc	agggcggcccg	cggtcggt	ccgcgcgagc	ggatgggtcc	3780
gctgatcaac	ggcggcggacc	gcatgctcgc	gtggttcata	gaggacgtcc	ggggccagtt	3840
cgacgacgac	cgccacccggc	ccggtgcccc	gctgttcccc	tctgagcgc	agaacggcgt	3900
cggtccctcg	cgccctcg	gcmcgcacgc	gttgcgcac	ggtctggccg	ccgcggcgg	3960
ggtcgcgtcc	aaaagggtgt	gtaaaaggcg	acgagcga	tttgcgtact	gaacagccaa	4020
gttcgtacga	aaggacccac	gctcggttag	tcacgagtgt	cacccatcga	ggcgatccat	4080
gccgagatcg	atgcccgtt	ccctctgtac	tgcaacggtg	tttgcgtga	cggttggcga	4140
ggctggctgt	ttgtctgagc	atgggtgggg	accttgcgt	tgtcggtgt	tggccagtg	4200
aagtggacgc	tgtgcacgag	aggttgcgt	accgggtttt	cagggcggag	ccgcggaggt	4260
cggcgcttgc	ctataatgcgg	ggactgaccgc	ctccgtgg	gccccggaaac	ggctggacac	4320
tggccgaaaca	ggccggcat	gtcgctccgg	accgtattca	tgcactgctg	aaccggatcg	4380
agtgggaagc	cgatgaggc	ctggccgtat	tgcgacta	cgtcatggag	aacctcgcc	4440
accccgaggc	cctcatcg	gacgacacccg	gcttccgtaa	gaaggggacc	cggtcgccag	4500
ggggccggcg	tcaacttcc	gggaccgcgg	ggggctgtat	ttcaattact	gctcggtgaa	4560
cggggttgg	cgggacaatg	agatgtgact	gcmcgcacgg	ccgctcggt	ctcagttgt	4620
gctttaggg	cgaaagtgc	tcaacttcc	cccatctcg	atagcggcg	ccgtcggtatc	4680
tacctggcca	gcmcggccg	ccggcttggc	cacggcgg	tcaacttcc	ggccacccgt	4740
tccggccca	gtcgccgac	catcgacgc	gggatcgcc	agctgtccgg	gcacactctg	4800
ccggccggc	ggatccggc	tccgggagcc	ggccgcac	cgttacgg	caccggcc	4860
ggtctgtcg	ccgcgttgc	agctctgatc	gagccgcaca	cccgccgg	tccggctcg	4920
ccattgcgt	ggaccacgc	ctcgctgc	tccctggc	cggtcggt	cactcaggc	4980
cacccggc	gcmcggc	ctgctggac	ctgtacat	ccctggata	cacccgtc	5040
ggcacccgca	agaccacgg	agggggccat	catccgg	gggatgctc	gttacgcac	5100
atcaacgc	ccgcggc	cttctcg	gacaacc	cgttgcgt	cgtcgacacc	5160
aaggccaa	agtggctcg	caaccgc	cgacccgg	gcaacttggc	accgggcaag	5220
aaccctatcc	gtgtggact	ccacacgtt	accacc	accagccat	agccatcccc	5280
tacgggatc	acgacatcg	tgcacacacc	ggctgggt	acgtcggt	cgaccacgc	5340
acgggcgagt	tcgcgggt	atccatccgc	cgctgggt	agcagcaccg	acgcggccg	5400
cacccggacg	ccggccgact	gctcatcacc	gccgact	gtgggtccaa	cgacccccc	5460
cgctggacat	ggaagaagc	tctggcc	ttcgccctgg	aaagcggact	cgagatcact	5520
gtctgtccact	tcccacccgg	aatcatcg	tggaaaca	tcaacaccg	gtatgttgc	5580
cacatcac	cgaaactggc	ccgcggcc	ctgaccag	accaggtcg	catcgagacc	5640
atcgccgca	cgaccactcg	cacccggc	agcatcg	ccgaactcg	cacccggc	5700
tacgacctgg	gcaccacat	cccacccg	gagttca	ccctgcca	cacccccc	5760
accttccac	gcmcactgg	ctacacc	gcaccact	cacccgg	ccccggccg	5820
gcaccgg	gacaacggat	cgacccgg	ctgaccac	tgtcacc	cccgccctg	5880
accggc	cacgttcc	cttgcacc	ctggc	tctcgaa	gtactggac	5940
gcccggcc	aggcggcatt	ccaacgc	ttccacc	cacgc	cctccaccc	6000
cagacc	gcctcg	ctacc	ctgctgac	ccctgttac	ccgcgcaga	6060
gccgtacca	gcacactgt	ggcccagc	ctgaa	gcccacca	cctgtccaa	6120
cagt	ccgcacc	cctctgg	ctgcacc	tcgcgt	tccgctatct	6180
ggagccccc	ccgcacc	cgcccaact	caagcc	taccgc	cgacgacacc	6240

cgcacagatc	aactctgaca	gttattcaga	cacaggcccc	cgggcggatc	gagaactccc	6300
aggtcggcgt	ctaccctggc	taggcagggt	cccgccccca	cgcggcggtg	gaccggaaac	6360
tgtacgtgcc	ccgttccctgg	acctgtgacc	agggccgctg	cagggcggcg	gggcgtccgc	6420
aggacatcgt	cttgcgccacc	aagccggagc	tggcccgac	gatgatcgaa	cgttccctgg	6480
acgcccggaca	ccacgtggc	ttggtcgctg	gcgacgaggt	ctacggcggc	aacccgaagc	6540
tgcgatctgc	gctggaggta	cgcggccctcg	gctatgtct	cgcggtggcc	tgctcgccg	6600
aagtccaccac	caaggcaggc	aagttccgag	ccgacacgct	ggcggcgaag	gtaccgaagc	6660
gggcctggca	gaagctgtcg	gcagggcggg	gagccaaaggg	caaccgctc	tacgactggg	6720
ccgtcgctga	cctggccgag	cccgcccccg	gccacccggca	gctgctgatc	cgccgcaacc	6780
gcccgcacccgg	tgaactggcc	tactaccgat	gccactccac	ctcaccggc	ccgctcgcca	6840
ccctggtcag	ggttgcggga	tcacggtggc	gggtggagga	gacattccag	accgagaagg	6900
gcctggcccg	cctgacgag	caccagctcc	gccgttaccc	cttctgggca	cgctgggca	6960
ccctcgccat	gctgcccac	gttttctcg	ccgtcgctcg	cggcgacgaa	cacaccgccc	7020
cgaccccccga	cgaccttatt	ccgctgaccc	gcaacgagat	ccagcacctg	ttcctcgccg	7080
tcgtcgctca	gccgctgtcc	aacgtcgccc	accgctcgc	cttggccgag	tggagacgac	7140
gtcatcaagc	ccgatcacgc	accagtca	accggcgaca	agccgcaact	cagacatgaa	7200
gatcacgatc	tacagctgga	gttattaggtc	cccgaacaac	aaccggggac	agtccataatg	7260
ggcgtcactt	tcgtatcgaa	ccagcaaaat	ttggagggaa	cgatattcg	ctcgcatagc	7320
cttacggtgc	gagcatatta	cgaccaggc	aatgaattgc	tcccccgcatt	gcatttcag	7380
gcgggatgcc	gtcgaggggg	cgagggctcg	tatgtatgtc	ttgacatcgg	ccgcagtggt	7440
gatggccttgc	agcggagtg	cgtgtccgtc	acagatcagg	tgggtctgc	tgccggcct	7500
gcccggcgtc	accggcgcag	gaccggcgtc	ggctcccccc	tttcgcgcgg	acatgagagc	7560
cgtccacgca	cgcgcgtgac	cagtgcgat	cgccggccgc	gttgcgttgc	gcgagcggga	7620
tcgggtgcga	ccctggctcg	ctgcatcg	tccagggcgc	gcaccgctgc	tctcgcat	7680
ccgctcgata	gtccggccgg	gacgctcacc	gcgcacccctc	ttcgagggcg	agggttaccc	7740
gacgcccggacc	ggccagcggt	actgcataa	ctcgatctcc	ctgcggctga	ttcccgacga	7800
gggctgagat	ccgtatcgac	acaccacgtc	cgtggacgt	gcccacgggc	gtccggtaa	7860
gcgtgagtg	cgtggcatcg	atcttctcg	cgctcagtga	ccgcgcgagg	cgggccccgaa	7920
tcggcgagtt	ggacggggtc	ggggcgagcc	tgcgtggctt	tcttggccgt	caactcgacg	7980
acgtggccgt	gctgctggcc	gtagccgtgt	cctgcccgc	gggggggtgg	ctgtccgggg	8040
ctgcccgcct	cccccggtc	gttgcgcaca	ccagggcgc	cggcaactgag	cagctgaccc	8100
ggcgcggact	cgacgaggcc	gccttcgtca	ccgaactcgt	cttgcagggca	ccgggtcacc	8160
aacgccttcc	gttgcctcccc	agacctctc	gggaagatca	atagggggcc	gtaaaggggg	8220
ggtgagggtt	aaaaaagggg	gggttattcaa	aaataggct	agtccgctgc	aaaaatcttgc	8280
agaccggcgtc	gaacgggtgt	agctgaatga	ctgaatcgaa	tgaattcag	tccgaagcgg	8340
tgctcagtg	ggctcgatgt	gcaatagcca	tcatcgccat	gttgcgcgg	cgtccgcgag	8400
cagtcaatcc	tcaggagttc	ttggaaactcc	tgaggaatgg	tgagagcggg	attaccgagg	8460
tgccggcccca	gcgggtggac	gccaactccc	tcttcgatgc	ggaacgggtcc	acgccccggaa	8520
cgatgaatac	acgctggggc	gggttcatcg	acggcggtgg	ccagttcgcac	ccggcttct	8580
tcgggatctc	ctcccgcgaa	gcgggtcgcca	tggatccgca	gcaacggcgc	gtactggagc	8640
tgagctggga	ggccctggag	gacgcgcgaa	tgcgtcccg	gccccttcgc	cacacccta	8700
ccgggtgttt	cgtccgcgc	atctgggac	actacgcac	attgtatgagc	gcfgcaggcc	8760
gagaaggcgt	gaccatcac	accgtgaccc	gtacgcaccc	cagcatcatt	gccaaccggg	8820
tgtcgta	cctccggctta	cagggggccga	gcatggcggt	ggactccggg	cagtgcgt	8880
caactggctc	cgtccatctg	gcctgcgaga	gcctgcgcag	ggggggagtcc	acgctcgcc	8940
tggccggccgg	ggtgaatctc	aaccctgtcc	cggagagcac	catcgccatg	gcaagttcg	9000
gcgggctctc	ccccgatggc	cgctgttca	ccttcgacac	ccgcgcacaac	ggctacgtgc	9060
gggggtgagggg	cggcggtgt	gtcgctctca	aaccgtggc	ggacgcgcata	gcggaccagg	9120
acccgatcta	ctgcgtcatc	cgtggcagcg	ccgtcaacaa	cgacggcttc	ggtgagaacc	9180
tgaccacgccc	gaactcccag	gcmcaggcag	ctgtgcgtc	cgaggccctac	cgccgcgccc	9240
gcgtggaccc	ggcccgaggc	cagtacgtgg	aactgcacgg	taccgggacc	cctgtcgccg	9300
acccgatgt	agccgaggcc	ctcgccgcgg	tgcgtggc	cggccggcc	ccgggtgacc	9360
ccctgtgggt	gggatcgccg	aagaccaaca	tcggccatct	ggaggccgccc	gccggcatcg	9420
ccggcctgtct	caaggctgt	ctgtccatca	gccaccggga	gctcccgccc	agtctcaact	9480
tcgcccacggc	caatccgcgg	attccactgg	actccctgaa	cctgcgcgt	ggcgcacgagc	9540
tcacatcg	gccgtctgc	ggtcggccga	tgctcgccgg	tgtgagcgcg	ttcggcatgg	9600
gcggtaccaa	cgcggccacgc	gtggtcgaac	aatctccctgt	aggagcgcgg	cagattccgg	9660
ctcccgagg	cacggccacgc	gatcaggggg	ggccgggtcc	gtgggttgg	tcgggtgggt	9720
cggtggccggc	ggtgcggggt	caggcggcgc	ggttgttgc	gcatctggag	ggtcggcgtgg	9780
gtctcgctgc	ggtgatgtc	ggctggcgtc	tggccacgac	tcgttccgt	ttccctcatac	9840
tgctgttgt	cgttgccgac	gttgtgggt	acggccagag	tctgcgcgcg	ctggccgcgg	9900

gttccgtgga	tgccgggtg	gttgaggccc	ttggccatgt	gagtggcaag	acggtgttcg	9960
tcttccccgg	tcagggttcg	cagtgggtgg	gtatggccgt	tgagctgctg	gacggctcgg	10020
aggttttcgc	cgagcatatg	gccgcctgcg	ccagggccct	ggaaccgtt	gtgggcttgt	10080
ccctggagga	tgtccctgcgt	cagggtggacg	gtacgtggtc	actggatcgt	gtggatgtgg	10140
tccagccgt	gctgtggcgc	gtcatggct	cgctcgccgg	actgtggcag	gcacatggcg	10200
tttaggcctgc	tgcgtgtctg	ggccactccc	aaggtagat	cgctgcggct	tgcgtggcgg	10260
gtgcgcgttag	tctgaaagac	ggagcccccgg	ttgtggctct	tcgcagccgc	gccatcgccg	10320
aggcccttgc	gggcacatggc	gggatgtctgt	cgatagccgc	ccccgcccacc	gaagtacacgg	10380
ccctgatcac	ccccctgggc	aggcagatca	ccattgcccac	gtcaacggaa	ccgcattcgg	10440
tggtggtgcg	aggagaccct	gacgcgtctg	aggcactccg	cggcgaactg	gagaccgggt	10500
gtctccgcac	tcgtcgcatc	ccgggtcact	acgcctcaca	cacccttcac	gtcgaggcga	10560
tccgtgaacg	gctccctggcc	gaccgtggcag	tgatccagcc	acgtggcgcg	agcattcccg	10620
tgctgtccac	cgtcaccggc	gcatggctcg	acaccaccgt	gttggacgc	gagtaacttgt	10680
accgcaacct	acgtcagacc	gtggagttcg	aagcagccac	ccgcactctc	ctcgaccagg	10740
accaccgcata	tttgcgtcgag	atcagcccg	accccgtaact	caccaccgcg	atccagggaaa	10800
ccctcgacgt	cacagacacc	gccgcgcgtcg	ccacccggaa	cttgcgcacgc	aacgaaggca	10860
gcctccggcg	tttccagctc	gcccttgccg	aactcgtcac	ccgtggccctc	accccgact	10920
ggcccccgcct	ctatcccgcac	gcccgcacca	cggactctcc	cacctatccc	ttccaacgcg	10980
agcgctactg	ggtccggcagc	ttctcggtgc	gggacgcggc	gcccggctccg	caaccggacc	11040
cgccaactgg	gcaacggcggc	ggtccggctt	cgggccggc	ccgcgtcgat	ggcggcgcacg	11100
ggcccccggaa	gctgtggct	ttgggtcg	cccacgtggc	cttgggtgc	ggtgagacga	11160
cgccggacac	tgtcgatccg	aaactgact	tcaagcagct	cgccgttcgac	tcggatcgatgt	11220
ccgtcgacgt	ccggaaaccgg	tttgcgtctcg	ccacccggatc	gttctcgccg	agcacatgtc	11280
tgttcaacca	ccccacgcgc	gaccggctcg	ccgcctatct	gttccggccgag	gcttccagcc	11340
agggttggaa	cgccgacgac	gccccgcgcg	cggtgcgc	cgacgagccg	atcgcatcg	11400
tgggtatggg	atgcaggat	ccccggaggag	tcgcgtcgcc	ggaggacttg	tggcggctgg	11460
tgacatccgg	gggcgatgcg	atctccggct	tcccccacgg	ccgtggctgg	gacctcgagg	11520
tcatgtacga	ccccggaccat	ccccggcccg	gcaccacgc	tacccgcgag	ggcgggttcc	11580
tgtacgaggc	cggtgaccc	gacgcgcgtt	tcttcggcat	cagccgcgc	gagggcgtcg	11640
ccatggaccc	gcagcagcgc	ttgtcgctcg	agacttcctg	ggaggccgtg	gaacggcgg	11700
gcatcgaccc	gctgtcgctg	cacggtaacgc	gggccccgggt	tttgcgtcg	gccatggccc	11760
aggagtaacgg	ccccggctcg	gacggaggccg	cggtacggcta	tgagggttc	ctgtgaccg	11820
gtggcctgac	gagcggttgc	ttccggcggc	tggctacag	cttgggttgc	gagggaccccg	11880
cggtcaccgt	ggacaccgcg	tgctcgctg	cgctggcgc	cggtcacatg	ggccgcggcagg	11940
ctctccgtca	ggggcagtgt	ttccctggcg	tggcaggcgg	ggtcaccgtc	atgtccggcc	12000
ccgggatatt	cctggagttc	agcaggcaga	gcccggactgc	accggacggc	cgctgcaagg	12060
cgttcgcggc	cgggagctgac	ggcacccggct	ggggccgaagg	cggtggcgt	ctgggtctgg	12120
agcggcttc	cgaccccccgg	cgcaacggac	atccgggtc	ggcgggtgt	cgggggctgg	12180
cgatcaacca	ggacggtgcc	tcgaacggcc	tgacggcacc	gaacgggctc	gcccggaggc	12240
gggtgatccg	tgaggccctg	acggacgcag	ggctgtctcc	cccccggatc	gacctgtcg	12300
aggcccacgg	cacccggacc	accttgggt	acccgatcg	ggcgcaggcc	ctgatcgca	12360
cctacggaca	gggcgtccg	ggggaccggc	cgctgcact	gggctcgctg	aagtccaa	12420
tcggccacgc	ccaggcggca	ccccggatgg	cggtggatcat	caagacggtg	atggcgtgc	12480
ggcacgcaac	catggcccgag	acccctgcgt	tcgacgcgc	gtcaccgc	gtggacttgt	12540
cgtccggcca	ggtccggctg	ctgaccgg	cagtggctg	gcccggatcc	gaccaccccc	12600
ggagggcggc	ggtctcgcc	ttcgggatca	gcccggatcc	cgctcacgtt	gtcgttgagc	12660
agccccccggc	ggaggtgtcc	gggggtcacc	ggccatcacc	tatggcggcc	gacggggccg	12720
taccggccccc	ggggcagccg	gtggccctggc	tgctgtcg	caagtacacc	gaagcgggtc	12780
gcaagcaacg	ggcgcggctg	cggtcgatcc	tggccggcc	gcccggcc	ggtctcgccg	12840
acatcggtg	gtccctggcg	tcgaccgggt	cggtcgatcg	gcaccgtac	gtggatgtcg	12900
cgggggacca	tggcgttgc	cggtggatcg	tggcggccgg	cggtggatgt	tcggcgatg	12960
cccggtcg	cgagggcg	ggccgacatcg	acggcaagac	cggtttcg	ttcccccggcc	13020
agggcgccg	gtggccggc	atggccgggg	aactctgg	cttctcccgag	gtgttgcggc	13080
cccggtggc	cgactgcgc	ccccgttgg	ccccgttgc	cggtggatcg	tttgcaggatg	13140
tgcgtccggc	ggccggggc	ccccggccgc	ttggacgggt	cgacgtcg	cagccggatc	13200
tgtggcggt	catgggtcg	ttggcgacc	tatggcgt	tcatggcg	gagccctcg	13260
ccgtggatgg	ccactcg	gggtggatcg	cggtggcc	cggtggatcg	ggggctgacgc	13320
tggaaagacgc	cgccgggtg	gtgtcgctg	ggggccggc	catcgccgaa	gtactcgccg	13380
gacacggccg	catgtgtcg	gtgaccgcgg	ccccggaa	gtgtggatcg	tggctgtcc	13440
cctgggaggg	caggattcg	ctcgcaacca	tcaacggaa	cgaatccgtc	gtggcgcc	13500
gcgatcccgaa	cgccgtggcg	gaattcccg	cgtgggtgg	gaaccggacag	atccgttagcc	13560

gcacccctgcc	ggtcgattac	gcctctca	ctcgaggt	cgaggctgtc	caccagcgac	13620
tgctggacga	ctggcgccg	atccgcccc	gtacgtccg	taccccgctg	ctgtccctcg	13680
tcaccggcca	gtggctggac	accgcctcg	tggaccccga	gtactggta	cagaacctgc	13740
gccggacacgt	ggagtcgccc	gcggcgaccc	gcaccttgc	cgacgggggg	caccgcac	13800
tcatcgagg	gagctcgcat	ccggtgctgg	tcggcgcat	acgggaaacc	ctcgaagccg	13860
tcgagggtcca	ggccgtgtc	gccgggtac	tccggctg	cgacggaggc	ctgcggcg	13920
tccggctctc	gttggccg	ctcgta	ggggctgg	ccccgactgg	tccatgtct	13980
gccccggggt	gagccgaacc	gaccctcccc	cctaccctt	ccagcgcagc	cgttactgg	14040
tcaccggctt	ctcggggtcg	cgagcgccc	gtgaactcaa	cgctgcggac	tcacgctct	14100
gggaggcggt	cgacagcgag	gaccccgggc	ggctggccg	ggtgctcagc	ctcgacgac	14160
acgcgtcgct	cgAACCGGTC	ttccgtggac	tgtccctcg	gcggcgacgg	caccgggtgc	14220
gttccaccc	ggacgactgg	cggtatcg	tgacctgg	gccgtgccc	ggggccccc	14280
tcccggtgac	ggcggcaacc	ctcgaggga	cctggctgg	ggccgtgccc	cacgaggac	14340
cctacgtctc	ccaggtgct	cgccggctgg	gcaaccggc	cgccgaccgt	atcacccctac	14400
gagccgacga	cccgc	ccac	ggcccgctcg	ccgaggggt	ctggccggag	14460
cgggcgagat	caccggcg	ctgtcgct	tggcgttgg	cgagcggccg	caccggaaac	14520
atccggctt	tcccattggc	ctggcgct	acacggc	ggtgcggca	ctggtgac	14580
aggacgtccg	ggctccgtt	ttgtgcg	cgccggc	ggtgtcggt	ggccgatcc	14640
accggctggg	cagccctg	caggcgat	tgtgggg	cgccctgg	gcggccctgg	14700
aacaccccg	gcaactggg	gggctgttgg	atctgccc	aaccgtgg	gagcgggtgc	14760
tgaaccgg	ggtgaccgt	atctcg	aacgagtc	cgacagg	gccccggcc	14820
aggacggcga	aaacccggg	gatgaggac	agcttgc	gcggg	ggagtgttc	14880
cgccggcggt	gtcgac	cccg	gtcgg	ccgggag	acgccccgg	14940
gcaccgtgt	ggtcacc	ggcacc	g	ccagg	cgctgg	15000
cccgtaacgg	cgccgaa	acac	ctg	ttggcagg	gcccgggg	15060
ccgcccgg	ggcggccg	aa	tcac	ccggcgt	gcccctcg	15120
acgttagcga	ccgggac	cc	tg	ctac	gagtcgc	15180
tgaccgg	gttca	atgttgc	tcacc	ccc	cgaccgg	15240
cgaggaact	ggccgagg	tg	agg	cc	ctggacg	15300
tgctcg	ccggc	atgtt	gac	cc	tggtgt	15360
gcagcgg	gcaggcgg	gac	cc	cc	ctggccc	15420
agcgg	tatggcc	acc	cg	ct	ccggcag	15480
ggatggc	cgagga	agg	ttca	gg	atcgaaat	15540
acccgg	ggccgt	ac	gg	gt	tcgat	15600
ccgttgc	cg	tc	gac	cc	ccgtc	15660
cgctgat	cgacc	tc	gg	cc	ccgtc	15720
cggtc	gggc	gg	tcg	cc	ccgtc	15780
gggagc	cctg	tc	cc	cc	ccgtc	15840
ccgc	gacat	tc	cc	cc	ccgtc	15900
ccgtgg	ccgc	cc	cc	cc	ccgtc	15960
ccttcg	cccc	cccc	cc	cc	ccgtc	16020
cccg	ccgc	ccat	cc	cc	ccgtc	16080
ccatcg	gat	tc	cc	cc	ccgtc	16140
ggctgg	cgagg	cc	cc	cc	ccgtc	16200
tcgaaag	gtatgac	cc	cc	cc	ccgtc	16260
cttcc	cgac	cc	cc	cc	ccgtc	16320
ccctgg	ggac	cc	cc	cc	ccgtc	16380
ggcg	ccac	ac	cc	cc	ccgtc	16440
cacac	ctac	cc	cc	cc	ccgtc	16500
tgtt	ctcg	cc	cc	cc	ccgtc	16560
ggcc	ggcg	gac	cc	cc	ccgtc	16620
gccag	ccct	cc	cc	cc	ccgtc	16680
g	ccgc	cc	cc	cc	ccgtc	16740
gcaag	ccct	cc	cc	cc	ccgtc	16800
ttctc	ctcc	cc	cc	cc	ccgtc	16860
gcac	ccat	cc	cc	cc	ccgtc	16920
agca	acg	cc	cc	cc	ccgtc	16980
ccgt	ccac	cc	cc	cc	ccgtc	17040
tcg	ccac	cc	cc	cc	ccgtc	17100
cca	acat	cc	cc	cc	ccgtc	17160
ccat	ccgg	cc	cc	cc	ccgtc	17220

actggtccgc	cggctcggtg	eaactgctca	ccgaggcgat	gccgtggccg	gacaacgacc	17280
aaccccggcg	ggcgggtgtc	tcggcggtcg	gcggcagcg	caccaacgccc	cacatgatca	17340
tcgagcaggc	gccccgcgg	gacgagccgg	agcacaccga	cggcacgagc	aggaccagcg	17400
gcgagagccg	cggccaaacag	gccaggccgc	tgccgatggt	gccctgggt	ctgtccgcgc	17460
ggagtgacac	cgcgtgcgg	gcacaggccc	ggcgctgtcg	ccctacgcg	gccgcccgg	17520
aggcgggcag	catctgcgac	atcggggtgg	cgctggcgc	cacccgagcc	acgctggacg	17580
accggggcgt	ggtcggtggc	goggaaacggg	aaggattctt	caccgccttc	gacgcgttgg	17640
ccgaggaccg	gaccggccccc	ggtctggtcc	ggggggcgcc	tggAACAGGA	gtcggttgg	17700
cattcctgtt	ctccggccag	ggctcacaaa	gacttggcat	ggggcgccgg	ctgtacgaca	17760
cgtccctcg	gttcggccag	ecgcgtggacg	aggtgtgcgc	ccagctcgac	gggcacactgg	17820
accggccccc	cctcggtgt	ctgttcggcg	cgagggttc	cgacgcacgcg	tcgtatgtgg	17880
accagaccgc	cttcacccag	gccgcgttgt	tcgcgtcga	gttggcgctg	ttccgcctcg	17940
tctggtccgt	gggcctgcgg	cccgattttc	tcatcggtca	ttccgiggc	gaagtgcgg	18000
ccgcccattgt	ctcggtcg	ctgtccctcg	ccgacccgc	gacactgggt	gtcgcccg	18060
gtcggtgtat	gcaggcggtt	ccctccggcg	gcgcgtatgg	ggcccttgaa	gccccgtgagg	18120
aggaagtacg	gctgtccctg	gccccgttgg	aggacattgt	cgcgctcgcc	gcccctcaacg	18180
gccccgcctc	gaccgtgatc	tctggcgtacg	aggaggccgt	cctcccggtg	gccgcgcact	18240
ggcgcgcgca	gggcccgaag	acgcgtcgcc	tcaagggttag	ccacgccttc	cactcacccc	18300
gtatggaaacc	catgttgcac	cgggtccacg	ccgtgtctaa	aacgcctttc	ttcgccgagc	18360
cggccattttc	cgtggtctcg	aatgtgaccg	gccgtcccg	cgagcggacc	gaactgtcg	18420
cggcggacta	ctgggtgcgc	catgtccggc	atacggtgc	cttccatgac	ggcatcccg	18480
cgctggaggc	cgaaggcgtc	acgcattttc	tggagggtgg	gcccgcacgg	acacttcgg	18540
cgatggtccg	cgactgcctg	gacaccagcc	gccccgtgtt	cacggcacccg	gttttgcac	18600
gtgaccgtac	cgatgtgtct	gccgcgttga	cggcacttggc	cgaagcgcac	gggcacgggg	18660
tgccgggttga	ctggcggtcg	cttctcgccg	gctcgaccgc	ccggggcggtc	gagctgccc	18720
cgtaccgtt	ccagcgggaa	cacttctggc	tggattccgt	cacggggcagg	agtgacatga	18780
gcacggccgg	actggcggtcc	cccgtatcatc	cgcttttggg	agccgtgacg	acgggtggccg	18840
gcgaggacgg	cctcccttttcc	accggcaacc	tgtcggtacg	gacgcacccca	tggctggccg	18900
accacaggat	cacccgttgc	gtcctgtcg	ccggcacccgc	gttccctggaa	ctggccgtcc	18960
aggccgggg	ccagcggcgg	tgccggcggt	tgcaggaccc	gacgcgttgc	gttccctcg	19020
tactgtcccg	agagggcagg	gtcagggttcc	agatgaagg	gggggagccc	gacgcacccg	19080
gccgcgcac	catcgagggt	tacttcttgg	accagcaggc	ccccggccgg	gaacgcgtgg	19140
tcctcaacgc	gagcgggatc	cttgcggcg	aaccgggtgg	ggccccggcc	agtctcacca	19200
cctggccccc	ggaaggcgct	gttcccggtc	cgctggaccc	cttccacgc	cggctggcg	19260
cacgcggcta	cggctacggc	ccgacatttc	cggggttgc	cgccgcgttg	tcacgcgttgc	19320
acgagatctt	cggccaaaggc	gcttccccc	cgggccatcg	cgaggatgc	gcccgtatg	19380
gactccaccc	cggccctactc	gacgcttgc	tgcacccat	ggaactccgg	gaacccccc	19440
cggccggcga	cggagttccgg	cttccgttgc	cctggaaacgg	cttccccc	cacgcgttgc	19500
gtgccgaagc	ggtacggctg	cgccctcgcc	cgacgggcgc	cgacgttgc	tcgggtaccc	19560
tcggcgatgc	catcggtcg	ccgggttgc	cagcccgctc	gttggccct	cgggagctt	19620
cgtccgaccc	gctcgccccc	cggtccgtc	cgtacgggg	ctcgctgttc	cgcaccgc	19680
ggataccgc	cctcggtggc	ccggaggccgg	agttccggcc	ggtgcgaccc	tccggccg	19740
ggccgggtct	ggggccccc	ccgctcgcc	cgggccaaacgc	cctgaaccct	acgggaaccc	19800
cctgctctg	ctatccggac	ctggcgccg	tgatcgccgc	cgtcgaccc	ggagccgcgg	19860
tgcccgaggc	cgtactcg	ccgtacccgg	cgaggccagg	ccggacccgc	ggatctccc	19920
cggacgcgt	acggccctcg	accggccgg	cgctcaact	gctgcaatcc	tggctgtcc	19980
aggaccgtt	ggaggcgaagc	cggtgtatcg	tgctcaccc	ggggggcggt	gccgtcggt	20040
cggacgaagg	cgtcaccgc	ctgggtggat	cgtcggtcc	gggtctggtc	cgttcggcgc	20100
aggccgagca	cccttggcagg	ttctccctgg	tgcacatcg	cgaccgggg	gagtccttgg	20160
ccgtccctgag	cgcggccggc	gtatccgtat	agccacaact	cgccctcgcc	tgcggccaga	20220
tgaaggttgc	ccgcctcg	tccgtcgac	ttcccacgc	cggtatgcct	gagatcccc	20280
acgtttgggg	tgttgcgtt	accgtgttgc	tcacttggcg	gaccgggttgc	ctgggtggc	20340
tcgtcgcccg	tcatctggc	gccgggc	gggtccgtc	tctgttgc	tgcagcaggc	20400
ggggccctga	tgccgggggt	gcgggtggagc	tggtcggcg	gctcaccgc	ctgggtgcgg	20460
atgtcacccgt	tgccgcctgc	gacgcggcc	accgggtatgc	gctggccgc	ctttggaca	20520
ccgttcccg	cacccaccc	ctgactgggt	tcgtgcatac	cgctgggttc	atcgatgacg	20580
ccactgtcac	cacccctact	cccggacgc	tgcacccgc	cctacgc	aaggcgcac	20640
ccgcgcctaa	cctccatcg	ctgacggcc	atctccgc	gaccgc	ttgtcttct	20700
cctccgcgc	cgggcttcc	ggcggccgg	gccagggtaa	ctacgcggcc	gccaacgcct	20760
tcctcgacgc	actggccaa	cacccggccgg	ccaacggcc	caatgccc	tccctggcgt	20820
ggggactgtt	ggcggaaaggc	agcgggat	ccgggcaccc	ggacgcggcc	gacctcgccc	20880

gggtggcccg	ttccggccctc	accgcgatgc	ccaccgggaa	cgggctggcg	ctgctcgaca	20940
ccgctcagcg	ggtggacgaa	gccaccctgg	tcacggccgc	gctggacacc	cgggcccgtc	21000
atgcccggc	cgcagacggc	acgctggcg	cgctgttcca	cgcaactcg	cccgtaccgc	21060
gccgatccgc	gacctccccg	gcggcccagg	ccgcggggcc	ggatggactc	cccgagcggt	21120
tgtcggggtt	ggtcgagggg	gagcgtcgag	ccgcgtcgct	ggatitggtg	tgtggtcatg	21180
tcgcgagggt	gctggggcac	gcggaccggaa	gcagcatgaa	ggagaccggg	cccttcaagg	21240
acaccggcct	cgactcattg	accgcgtgtgg	agctgcgcac	tgtgctgcac	ggtgccgacc	21300
ggttgcggct	gcccggccac	ctggcttgc	actacccgac	gctgtcagct	ctcaccgatc	21360
acctctacga	cgagcttctg	ggttcccgcg	aggacgcccgt	gctcgccccg	atcaccagg	21420
ccgcgtacga	cgagccgatc	gcgatcgtgg	ggatggccctg	ccgctatccg	ggcgggttgg	21480
agtccccgga	ggaccctgtgg	cagctggctcg	ccgacggccg	tgacgcccac	tccgacttcc	21540
ccggccgaccc	gggcttggaa	gtcgagagcc	tctaccaccc	cgaccccgac	cacccggca	21600
ccagctacac	ccgtggccgga	gccttcctgc	acgacgcgc	ggacttcgac	ccggaggttct	21660
tcgggatctc	accgcgtgag	gcactggcca	ccgaccccca	gcagcgactg	ctgctggaga	21720
cgacgtggga	ggccttcgaa	cacggccgggg	tcggccggc	gtcacttgcgt	ggcagccgga	21780
ccggcgtctt	ctgtggcg	atgtacaacg	actacgcctc	gctgtatccgg	cacatcccag	21840
agagcgtcga	gggcggctcg	accaccaaca	gcgcggggag	tgtggcgtcg	ggccgggtct	21900
cgtacacgtt	cggtctggag	ggaccggccg	tcacggtgaa	taccgcgtgt	tcgtcgtcgc	21960
tggtggcg	gcatctggcc	ggcagggcg	tgcgcaacgg	tgagtgcact	ctggctctgg	22020
cgggcggtt	tgcgtgtatg	tccactctgt	ccacgtttgt	cgagttcagc	cggcagccgg	22080
ggctggcagc	tgtatggcgg	tgcaaagcct	tcgcggacgc	tggcgcacggc	accggcttgg	22140
gcgaaggcgt	cggtgtgtcg	ctgggtggagc	gtttgtcgaa	ccgcgcggcgc	aacggccatc	22200
cggtgtcg	ggtcggttcg	ggcagtgctg	tcaaccagga	cggggccagc	aatggcttga	22260
cgggcccca	tggtcttcg	cagcaacggg	tgtatccaaca	ggcgttggcc	aatgcggggt	22320
tggcgggggc	ggatgtcgat	gccgtggagg	cgcacggc	gggaaccgg	ctggcgtacc	22380
cgatcgaggc	gcaagcggtt	atcgccaccc	acggacaggc	ccgggttggcg	gaccggccgt	22440
tgtggctgg	ttcgtgttgc	tccaaacatcg	gtcacaccc	ggccgcggcg	ggcgttgcgg	22500
gcgtcatcaa	aatggtgcag	gcgatgcagc	acgggactct	gcccgcacc	ctgcacatcg	22560
accagccac	gggcagggtc	gacttggctt	cggtgtcgt	ggagctgtcg	accgaggccg	22620
tgcctggcc	ggacagtgtac	cgggccggcc	gggtgtcg	cttctcggtt	ggtgtcagcg	22680
gtaccaacgc	ccacgtcatc	atcgaacaca	ccccacacac	cccacacacc	acccgcaccc	22740
cccaatccctc	ccaatcccc	caggcccccg	agactgtca	ggcccatcg	ccgggttgcgt	22800
ggctgtgtc	ggcgaagagacc	tcgcaggccc	tggccgcga	ggcccgccgc	ctgtcagctc	22860
acttgcgagc	caaccccgat	ctgcgttccg	ctgatgtgg	gcattccctg	ctcaccacgc	22920
ggtctgtcca	cgccgagcgc	gccgttccca	tcgcgggtga	ccggatgtag	gctcttgcgg	22980
ccctggacgc	actggccgac	ggcaccctcg	cccctcacct	cggtcaggcc	cttgcggatg	23040
tgagtggcaa	gacgggtt	gtcttcccg	gtcagggttc	gcagtgggt	ggtatggccg	23100
tttagctgtct	ggacggctcg	gagggtttcg	ccgagcatat	ggccgcctgc	gccaggccccc	23160
tggAACCGT	tgtggactgg	tccctggagg	acgtcttacg	ccagacggac	gttacgtggc	23220
cacttggaaac	cggtcgaaatg	gtccagcccc	tgctgtggc	ggatgtggc	tcgctcgccg	23280
gacttgcgca	ggcacatggc	gttggaccc	ctgcgtgtc	ggggccactcc	caaggtgaga	23340
tcgtgtcg	ttgcgtggcg	ggagccctga	gtctggaa	ccggacccgc	gttgcgtcg	23400
ttcgcagccca	agccatcgcc	gaaaccctcg	caggacacgg	ccggatgtcc	tcaatcgccg	23460
ccccccgcac	cgacatcgca	ccccgtatcg	ccgcgttggaa	ccggcggtatc	tccatcgcca	23520
cggtcaacgg	accgcattcg	gtgggtgtcg	caggagaccc	tgacgcgtc	gaggcactcc	23580
cgccgcaact	ggagaccgg	ggtctccgca	atcgtcgtat	cccggtcgac	tacccctcacc	23640
acaccctca	cgtcgaggcg	atccgtgaac	ggctcttgc	cgacccgttgc	gtgatccaggc	23700
cacgttgcgc	gaggcattccc	gtgtgttcca	ccgttaccgg	cccatggc	gacaccaccg	23760
tgtatggacgc	cgagttactgg	taccgttaccc	tacgttgcac	ctggagtttc	gaagcaggcca	23820
cccgacact	cctcgaccag	gaccaccgtt	acttgcgtca	gttacggcc	caccccttcc	23880
tcaccatcg	tctacagcg	accatcgagg	aaaccaccgc	tccggcccg	acccttccca	23940
ccctccgac	caacaaggc	accctccggc	acctgttcc	tccctcgcc	caggccacgg	24000
cccacggct	gaccatcgac	tggacccccc	ccttacccca	caccgagcc	cgccaccaccc	24060
ccctggccac	ctacccttc	caacacgaa	gttactggct	ggaggacgg	gttccgaagt	24120
ccggggacgt	ggcttgcggc	ggacttgcgt	ccgcggacca	tccgttgcgt	ggcggccgt	24180
tgccgttgc	cgatccggg	ggcttccgt	tcacccggca	gttgcgtcg	cgaggtcacc	24240
cctgggttc	cgaccacgc	gtacacggca	ccgtgtcg	ggccggccacc	cggttgcgt	24300
aacttggcg	ccagccgg	ggccgttccg	gttgcgggt	gttggaggaa	ctcaccctgg	24360
aggcaccgt	ggtgcgtccg	gaaaacactgt	ccgttccagct	ccaaactcg	gtgaacgccc	24420
cgacgcacca	ggacgactcg	ggcggcaggaa	ccttacggcgt	gtactcgcc	ccgcaggacc	24480
gtacttgcg	cgcccccgtt	gtgcggc	ccacccggagt	ggtccggtcc	ggaggccgc	24540

cggagccgga	gggactgacc	gtgtggccgc	cgaccggagc	ggtcgcggtg	ccggtcgagg	24600
acttctacca	gtgtgcicggt	gaccgtggct	atgactacgg	acctgcgttc	cgtagggtaa	24660
gggcgcgcgt	gcgcacacgg	gacgtgggt	atgcccggagc	cgcaactggcc	gaggagcagc	24720
agtccggacgc	cgcgtgttc	cacctccacc	cggccctgtct	cgactcgccg	ctgcacggga	24780
tgggactgt	gcccctcgccg	agcgcggagc	agacccggct	gcccgttcgc	tggcgcgggt	24840
tgacgcgtca	tgcggtgggg	gctgcggccc	ttcgggttag	tctttagggcc	gccggggcccg	24900
acacggtgga	ggtcctactg	gccgatggcg	caggtcggcc	ggtcgcgtcg	gcccacgcac	24960
tggtgttccg	gccgcgtccga	caggaggaac	tggcggctcg	gcaggacgcg	taccgcact	25020
ggctgttaccg	ggtcgacttgc	cccggatgtc	cggagggtccc	cttgggtggct	ccggccgggc	25080
catggggcgt	cctggccggg	aacgcggcg	ggataactcgg	caccgatggc	tcggccgggt	25140
tgctggccgg	ggtcccgatc	gacgcctatc	gggaccttgc	ggagctgcgc	gaccggacgg	25200
gcccgagcag	cgcgttcccc	gccgtgggt	tcgcggcgt	cgccacggga	accgggtccg	25260
cgccggacgc	ggtgcgggag	gtgacgtacc	agggtcgtga	catgatccag	tcaaggctcg	25320
ccgacgatcg	ttccgcctcg	tcgacccttc	tcctgggtac	ccgcggcg	gtgtccaccg	25380
gcgtcgccg	cgaccgtggc	gatctgggg	aggcggcggt	atgggggtt	gtgagggccg	25440
cgcagtcgga	gaacccggac	cgcttcgtcc	tcctcgacct	cgacgggagc	gagccgtcg	25500
ggcctctccc	gacggccgg	cgtctctccg	gggagccgca	actggcgttc	cgggagggca	25560
agggtctgac	cgcggcg	gaccgggtgt	cgtccgacgc	ggaacgcgt	ctgcccggcg	25620
ccggccgg	cccggtggc	ctcgacgtca	ccagccgggg	cacgctcgac	aacctcgcc	25680
tcctcgccg	gccgcagggt	tcggcggccg	tcggcggagg	acagggtccgg	gtcgggtgc	25740
acgcggccgg	cctgaacttc	cgcgtgtgc	ttgtcgctct	ggcgtatgtac	ccgggtgagg	25800
gttcgtatgg	cagcgaaggc	gccggcgtgg	tgctggaggt	cgggccccgg	gtttagggcc	25860
tggcccccgg	cgaccgggt	atgggcatgc	tcgcggccgg	cttcttcggg	ccggtcgccc	25920
taaccgacca	gcccgtgt	accaagcttc	cggacggctg	gtcgttacc	gagggcgcac	25980
cggtaccgt	cgtcttc	accgcgtact	acggacttgc	cgacctggc	ggcctcgccg	26040
ccggccagtc	gtgtgtgt	catcgccg	ccgggtgggt	ggaatggcg	gctacgcagc	26100
tggcccgcc	cctcgccgt	gagggttgc	gcacggcgag	ccccggcaag	tgggaggcgc	26160
tgccggggat	eggattggac	gaggagcaca	tcgcctcg	gccccggact	gacttcgaga	26220
agaagttctc	ggccgcgacc	ggggccgc	gtgtcgacgt	ggtgctgaac	tcgctggccc	26280
gggaggtctgt	ggacgcgtcg	ctcgccgtc	tgccgcgcgg	cgtcgattc	gtggagatgg	26340
gcaagaccga	catccgtgac	gccgaggcg	ttggccgg	gcatccggc	gtcgctacc	26400
gggccttcga	cctgtggac	ggccgggg	cggaccgtat	ccaggagat	ctggccgagt	26460
tgctcgccgt	ttcgaggcg	gggggtatcg	agccgtgtcc	gctgacgacc	tgggacatcc	26520
ggcgtgcccc	ggaggcg	cggcacctga	gccaggc	gcacatcg	aagatggct	26580
tcaccctggc	ggccggcc	gaccggac	gtacgttct	gatcacgg	gtggccggag	26640
cgtggggcaa	cctgtcg	cgccatctgg	tgaccgg	tggcatacg	aacctcg	26700
tcgtcagccg	ccggggcc	gcccggcc	tcggc	gacgtggccacc	gacgtggcc	26760
ggctgggggc	gacgggtgacc	ctggccggct	gtgacgtgg	cgaccgg	gcccggcg	26820
ggctgtcg	cgacatcccg	gcccggac	cgctgacgg	tgtgg	gcccgggt	26880
tgctggac	cgggtcg	gtatccctga	cccgc	gacgtggcc	gtctacc	26940
ccaagggtg	ccgcgcctgg	aacatgcac	agctgac	gacgtggcc	ctggccgcgt	27000
tcgtactgt	tcgcgtggcc	gccgcacgc	tcggc	aggccagg	aactatgc	27060
cggccaaacgc	tttcgtcgac	gccttggcc	aattccgca	ggcccagg	ctggccgcca	27120
gcgtccctgg	ctggggat	ttggccgaga	gcccgt	gaccgtt	ctggggcc	27180
ccgacctggc	acggatggc	cttgcggca	tcggcc	gacgttgc	caggccgt	27240
ccctgttgc	ctccgcac	tcgggtgt	tgcg	gtcgccgt	cggttgcac	27300
tcaccgggg	cgggtcg	ggccgggtcg	gaacgttgc	ggcgctgt	cgggggct	27360
tgccggcacc	ggccggc	gtgggtggaa	caaccac	cggtggcc	acaggcc	27420
gccaacgg	ggcgcgc	tccggcgc	accgc	ccccc	gtggcc	27480
gctcgcatgc	ggccacc	ctggggcaca	gccgttcc	atcggt	gcccgg	27540
cgttcaagga	gtctcg	gatcg	cagccgtc	gttgc	cggtcaac	27600
tggcacc	cctccgg	cccgc	tgggttgc	ccacc	ccgtggc	27660
tggcgaaca	gtccgg	gagctgtt	cggac	cccgg	ccgcagg	27720
tggaggaact	ggaccgt	gaggcgg	tcggc	tc	ccccc	27780
agtccgg	cgcgg	cacgg	tgctg	gaggc	gtcact	27840
cgggagg	cgctggc	ggcgc	tagag	cc	cacgac	27900
tcttc	tatcg	gaggtag	acgtgt	gg	ggac	27960
cccctac	ccggcc	tagcag	gtgagat	gt	ggagac	28020
gtgccc	cagagacc	cgaggaga	cttctt	act	ggccac	28080
gaactcc	agagcc	ccgggtgg	gagctgg	cg	ggagcc	28140
gcgtcg	gcacgg	acc	gttgg	gg	ggac	28200

cggttggtcg	cgagggggca	gcacgcgatc	tccagcttcc	cgacggaccg	cggtggat	28260
ctcgaagacc	tctacgaccc	ggacccggac	cggcccgca	agtcctacgc	cgggacggc	28320
ggcttcctcg	acggtgccgc	ccagttcgac	gcccgttct	tccggatctc	gccacgtgag	28380
gcccgtggcca	tggaccggca	gcagaggctg	ctgctcgaga	cgacgtggaa	ggtcttcgag	28440
cgcgcggga	tcgaccggac	atcgctccgt	ggcagccgga	ccgggtgtt	cgccggcattc	28500
agccaccagg	actacgctgc	cgacagcgc	cgtcgccg	aggtctccga	ggggcacctg	28560
atgaccggca	ccgcggtcag	cgtggtgtcc	gggcgggtcg	cctatgcctt	cgccctggaa	28620
gggcccggca	tgacggtgga	cacggcctgc	tcctcgctgc	tgtggcggtt	gcacctggcc	28680
gcccggcggt	tgccaaagg	tgagtgcac	ctggcggtgg	ccggcgccgt	caccgtcatg	28740
gccacgcggg	gcgccttcac	cagggtcagg	cgggagcggg	gcctggccccc	ggacggcgc	28800
tgcaaggcct	tcagtcgga	cgccgacggc	accggcttca	gcgagggtgt	gggtgtctg	28860
cgtgtggagc	gtttgtcgga	cgcgcgcggc	aacgggcattc	cgtgtctggc	ggtcgttctg	28920
ggcagtgtcg	tcaaccagg	cggggcccagg	aatggcttga	cgccgccttca	tggtccttcg	28980
cagcaacggg	tgatccaaca	ggcgtggcc	aatgcgggtt	tggcgggggc	ggatgtcgat	29040
gccgtggagg	cgcacggcac	ggaaacccgg	ctgggtgacc	cgatcgaggc	gcaggcggtt	29100
atcgcgacgt	atggacaggc	ccggtcggcg	gaccggccgt	tgtggctggg	ttcgctgaag	29160
tccaacatcg	gccacaccca	ggccgcgcgc	ggcgtcgccg	ggtcatcaatc	gtatgtccag	29220
gccatgggtc	acgggacgct	gccccgtacg	ctgcgtgtca	accagccctc	gccccaggtc	29280
gactgggggg	caggcgcggt	ggagctactg	accgaagcca	tgcctggcc	cgagggtgac	29340
cggccccggcc	gggcccggaaat	tccttccttc	ggaatcagcg	gtaccaacgc	ccacgtcatc	29400
atcgaacagg	gggccccggcc	acggacagcg	tccgaccccg	gtgaaagtgc	tgctgtacgag	29460
cccggcgtac	ggggcggcgc	tccctgtccct	gccaccacgg	agtcggccac	cgaacccgcag	29520
ccgggttccct	ggctgtgtc	cgggcacaggc	gcccgcgc	tgcggggcga	ggcggatcg	29580
ttgaagtctgt	acgcggccaa	caacaccggc	atccgtccgg	ccgacatcg	tttctcgctg	29640
gtcaccaccc	gggcccggct	gaaacaccgc	gctgtgtcg	tggcagccga	ccatgcgg	29700
ttcacggctg	gtctcgacgc	gctggccgag	ggccggacag	ctccggagat	ggtgagcgga	29760
acggtcgtcg	ccggtgcccg	gagcgcgttc	cttttcctcg	gtcaggggctc	gcagcgggtc	29820
ggcatggggc	gcaagtc	gcaggcgttc	ccgggtttcg	ccgaggctt	cgaagcagtc	29880
tgcggccagg	tcgacccgt	cctggagcac	ccacttctcg	atgtcgact	ccgcgcgc	29940
gacagcgtact	tccggcgctt	gctccatcg	accgcctaca	cgccgcgc	actgttcgc	30000
ctcgaagtgg	ccctgttccg	gctggtcgaa	tcctgggggt	tcaggccgga	ttacgttgcc	30060
gggcattcgg	tcggtgagat	cgccggcgcc	catgtggcg	gggtgttctc	gttggaggat	30120
gcggctcg	ttgtggggc	gcccggacag	ttgatgcagg	cggtggccgc	tgaaggcg	30180
atggtggcgc	tccgggtgtc	cgaggacgag	gtcctgcgt	ccctgacttc	ttggctggag	30240
caggaccggg	ttgatgtcgc	ggcgttcaac	ggcgcagcat	ccacagtgtt	gtcgggcgt	30300
gaggaggccgg	tcctggcggt	tgccgagcac	tggcaggcgc	ggggccgca	gttctcg	30360
ctcactgtca	gccatgcctt	ccactcacct	cgtatggacc	cgatgtcg	ccagttccgt	30420
gtggctcg	agggtatccg	ttcggggag	ccggccatcc	cgtcgtctc	cagcgtcacc	30480
ggtcgtcttg	ccgagcccg	gcagttgacc	actgcggact	actgggtgc	ccacgtccgt	30540
caaacggtcc	gtttccacga	cgccctccag	accctccaga	ccgagaatgt	gaccgcgtt	30600
ctggagatcg	gtccccgacgg	gcaactctcg	gcaatgaccc	gcccgttcc	gaccgatacc	30660
ggggcccaacgg	ccgcccgtcg	accctccctcg	cgccgcgaac	gttcccggagc	acccagcgc	30720
ctcacccgca	tcgccccggct	gcacacccac	ggcgtctcg	tcgacttgcc	cacgtacttc	30780
accagcacca	gcaccacggc	cagcaccacgc	accggtaccg	gtaccggta	ggggcaggcc	30840
actgcccaca	cgccccgtcca	gctgcccacg	tacgccttcc	agcaccagtc	tttctgtctc	30900
ggccccacgg	ccccctgtcg	cgacgtcagg	accgcggggc	tcacctcgcc	cgaccacccc	30960
ctgctcagcg	cagccaccac	caccgtgtc	gacggcagcc	tcctgtctac	cgccaggctg	31020
tcgcaggcg	cgccccgtcg	gatcgccgac	caccgcac	gcccgtgtt	ctgtgtcc	31080
ggcacccgtc	tcgttggaaact	cgtcgtacgc	gcccgggacc	agggccgttgc	cagccgatc	31140
gacgaactca	tcatgtctac	ggcgctgac	ctggccggac	atggtgcctgt	gcggatccag	31200
gtcgccgtcg	ggggcccccggc	ccacgacggc	cgccggccgg	tcacatcc	ctccagcacc	31260
tcggacacga	ccggcgcacga	acagtggacc	ctcaacgc	gcccgtctgc	caccgtcg	31320
atgaccgatc	cgccccccgca	tctacccccc	tggccgcgc	agcacgcac	ccgcataccg	31380
ctcgacggcc	tctacgacgc	gctcgccgaa	agcggctacg	gatacggccc	ggtcttc	31440
ggcctgcgcg	ctggctggac	actcgccgac	gacacccatc	ccgagggtcg	gttcccgtt	31500
ggcgaccaga	ccgacaccga	ccgctacgaa	ctccaccccg	cgccctctcg	cgccgcgt	31560
cacgcgtctt	ccctccagg	cgacgaggcc	ggggccgggc	agtcgtcg	gttgcgtt	31620
accgggggtt	cgctgtacgc	ggccggcgcc	tcggccctgc	tgtcaaggt	gttcccgtacc	31680
ggtccggaca	ccatggcgct	gctcggtggc	gacaccgagg	gccacccgg	cgccacgc	31740
gactcactga	ctgtccggcc	gatggccatc	gaccgaccc	cccggaggac	cagccaccc	31800
gacgcgttgt	tcaccgtggg	gctggagtgg	gcccaagccc	gggaggggca	ccggaccatc	31860

ccccgtccg	actgcgccat	gttggctccg	gacgaaccgg	acctcaccc	cgccccggcc	31920
tggcccggt	cctccgcga	gcggtaacggc	ggccctcgccg	cgctcgctga	gatctcgcca	31980
acggacgggc	cgttacactgc	cgtggtaactg	gcgccttcc	tcccccggcga	tgccgcgccc	32040
gccgacaccg	ccgcccgcac	gcacgcgacg	acgcgcgcg	ccgcgcgtct	catcaaggc	32100
tggctggcg	acgaccgtt	caccgactcg	cgtctggct	tcgtcacccg	tggcgcggtg	32160
gccaccagcg	gccgggacga	actgcacgac	ctgaaacact	ccacggctcg	gggtctgtc	32220
cggctggccc	agaccgagaa	cccccggcagg	ttcgcgcgtc	tcgatctcg	cgacccggac	32280
accgtcaccc	aactgccga	agccatctcg	gccgatcagg	cacagctgtt	cctgcgggac	32340
ggcgccgtgg	gaaacctccg	gttggccaag	ggcgctgcga	tacaggatcc	cgacccgggt	32400
tgggtgttt	acggtaccgt	gttgaatcact	ggcgggaccg	gtgtgctggg	tggctgtc	32460
ccccgtcatc	ttgtcgccgg	gcatgggtc	cgtcgctgt	tgctctgcag	caggcggggc	32520
cctgtatgcgc	cggtgcgggt	ggagctggtc	gccgagctca	ccgctctggg	tgccgatgtc	32580
accgttgcgg	cctgcgacgc	ggctgaccgg	gatgcgcctgg	ccgcgccttt	ggacaccgtt	32640
ccgcacacgc	accctctgac	ttgtgtcg	cataccgcgt	gtgcacatcg	tgacggcact	32700
gtcaccaccc	tcactcccga	gcbcacgcac	gcggctctac	gccccaaaggt	cgacgcgcg	32760
ctcaacctcc	atcagtcac	ggcgcacatc	ggcttgcaccc	gcttgtgtc	cttccctcc	32820
gcccggggc	tcttcggcg	cgcgcccgag	ggttaactacg	cgccgcacaa	cgccctcc	32880
gacgcactgg	cgcagctgcg	gaagcgccag	ggactggcgg	cggtgtcgct	ggcctgggt	32940
ccctgggtcc	aggacggcgg	aatgaccgc	acgctggacg	cgggcgacgt	cgagcggatg	33000
ccgcgcggcg	gtgtgctgcc	gctcagccac	gaggcaggcc	tgaacctgtt	cgacctggca	33060
gtggcagggt	ccgagccgct	ggtggcaccc	atgcggctgg	acaccaccgc	gtcgccgag	33120
tccggtgcca	ccgtggccgg	gatgctgcgc	gggttgggtc	gtgagcggtc	acgcccgcgg	33180
gtcgacccct	cgcacacgc	gtccgcgc	atggcgttgc	aacaacggt	gtcggttttg	33240
gtcgaggggg	agcgtcgagc	ggcgcgtgt	gatttgggt	gtggatcgat	cgcgagggt	33300
ctggggcacc	cggaccgcag	cagcatttag	gagaccggc	ccttcaagga	caccggcttc	33360
gactcattga	ccgctgttgc	gctgcgcaat	gtgctgcacg	gtgcgaccgg	gttgcggctg	33420
ccggccacgc	ttgttccgc	ctacccgac	cctgcacgtc	tcaccgtatc	cctctacgac	33480
gagcttctgg	gttccgcga	ggacgcgtgt	ctcgccccga	tcaccagggc	cgcgatcag	33540
gagccgatcg	ccatcgtagc	gatgtcctgc	cggtaccgg	cggtgtctg	cactccggag	33600
gacctgtggc	ggctgtggc	cgagggccgg	gacacgatca	cgacttccc	ggacgaccgc	33660
ggctgggata	tcgacccct	gtatgacccc	gacccggggc	accccgac	cctctacacc	33720
cgccggggcg	gttccctgtc	cgacgcggc	ggtttgcata	cggttctt	ccggatctcc	33780
ccccgcgagg	cgctggccat	ggacccgcag	cagcggctgc	tgctgaaat	gacgtggag	33840
atgttcgaac	gggcgcctat	cgacccaaca	acgctgaagg	gcagccaggc	cggggtgtt	33900
atcggcaccc	ccggccccgg	ctacggcggc	cgcacccacc	acgagtcgc	gggcgtcgag	33960
ggccagcagc	ttgttccgc	ctcggccgc	gtgaccatcg	gcccggatctc	gtacacgtt	34020
ggcctggaaag	ggccggcgt	gacgggtggac	accatgtgt	cgccctcgct	ggtggccctg	34080
cacctggccg	tccagtcct	gcbcacacggc	gagtcctcg	tgccgcgtc	cgccgggtt	34140
acggtgatgt	cccgccccgg	cggttccatc	gagttcagcc	ggcagcgggg	gtgtcccc	34200
gacggcgtt	gcaagtgcgt	cgccgcacgc	gcccgcacca	cggttccct	gtcgcggcc	34260
ggcgtgttcc	tcctcgagc	gctctccgac	gcccgtcg	acggccaccc	ggtgcggg	34320
gtcatcccg	gcagcggcgt	caaccaggac	ggcgcac	acggccatc	ggcacccaac	34380
ggccctctgc	agcaacacgc	catccgcac	gcccgtgc	acgcgtccct	gtcgcggcc	34440
gacgtcgacg	ccgtcgaggc	ccacggcacc	gggacccccc	tggcgaccc	gtcgaggcg	34500
caggccctga	tcgcccaccta	gggacaggac	cgccggccgg	acggcccgct	cgccgtggc	34560
tcggtaagt	ccaacatcg	ccacgcgcac	gcccgcaccc	cagtggccgg	gtcatcaag	34620
atggtccagg	cgatccggc	ccggctcc	ccgaagaccc	tgcacgttgc	gcagccctcc	34680
cgccacgtcg	actggtccgc	cggtcggt	gagctgcac	ccggccgtat	gccgtggccg	34740
gagaccgacc	aacccggcg	ggccgggtgc	tcggcgatcg	ggggcagcgg	caccaacgc	34800
cacatgatca	tcgagcaggc	ggccgcgc	gacgaggagc	acaccgacgg	cacgaggagg	34860
accagcggcg	agagcggcgc	cgaaacaggcc	aggccgtgc	cgatggtgcc	ctggctgt	34920
tcggcgaaga	cctcgacggc	cctggccgc	caggccggc	gcccgtcg	tcacttgca	34980
gccaaccccg	atctcggtt	ggctgtatgt	gcccattcc	tgcctaccac	cgccgtgt	35040
cacgcccggc	gcccgtt	catcgccgt	gaccggatg	aggctttgc	cgccctggac	35100
gcactggccg	acggcacc	tgcccttcac	ctcggtcagg	gcccgtccga	tgtgatggc	35160
aagacgggtt	tcgttcc	cggtcagggt	tcgcgttgc	tgggtatggc	cggtgagct	35220
ctggacggct	cggagggttt	cgccgagcat	atggccgcct	gcccgcaccc	cctggaaacc	35280
tttgtggact	gttccctgg	ggacgtcc	cgccagacgg	acggtaatgt	gccactggaa	35340
cgcgtcgaa	tggccagcc	cgtgtgttgc	gcccgtatgg	tccgcgtc	gggactgtt	35400
caggcacatg	cggttgagcc	tgctgcgg	ctggccact	cccaagggt	gatcgctgc	35460
gcttgcgtgg	cgggagccct	gagtctggaa	gacggagccc	gcttgcgtc	gcttgcgtc	35520

caagccatcg	ccgaaaacct	cgcaggacac	ggcggaaatgc	tctcaatcgc	cgccccggcc	35580
accgacatcg	cacccctgat	cgcccgctgg	aacgagcgga	tctccatcgc	cacggtaac	35640
ggaccgcatt	cgggggtgg	cgcaggagac	cctgacgcgc	tcgaggcact	ccgcggcgaa	35700
ctggagaccc	gtggctccg	caatcgtcgc	atccccgtcg	actacgcctc	acacacccct	35760
cacgtcagg	cgatccgtga	acggctccgt	gccgacccctgg	cagtgtatcca	gccacgtgcc	35820
gcgagcatc	ccgtgctgtc	caccgtcacc	ggcgcattggc	tcgacaccac	cgtgtatggac	35880
gccgagttact	ggtaccgcaa	cctacgtcag	accgtggagt	tcgaagcaggc	cacccgcact	35940
ctcctcgacc	aggaccacccg	ctacttcgtc	gagatcagcc	cgaccccccgt	actctcgccg	36000
atggtccgcg	actgcctgg	caccagccgc	ccgggttgtca	cggcacccac	cctccgacgt	36060
gaccgtaccc	atgcactgtc	cgcgttgacg	gcactggccg	aagcgcacgg	gcacgggtgt	36120
ccggtcgact	gggcgtcgct	cttcgcccggc	tcgaccggcc	gggcgttcca	cctgcccacg	36180
taccccttcc	agcggcaaca	ctactggctg	gattccggta	cgggcagcag	tgacatgagc	36240
acggccgac	tggcgtcccc	cgatcatccg	ctgttggag	ccgtgacgac	ggtgccggc	36300
gaggacgccc	acctcttac	cgggccggctg	tcggtacgga	cgaccccatg	gtggccgac	36360
caccagatca	ccgggttcgt	cctgttgcgg	ggcacccgtt	tcgtcgaact	ggccgtccgg	36420
gccggggacc	aggccggctg	cgggccccgt	gaggagctga	cgctgctggc	tccgctcgta	36480
ctgcccgaag	agggcagcgt	cagggtccag	atgaaggtgg	gggagcccg	cgccacggc	36540
cgccgcacca	tcgaggtgt	cicctcggtac	cagcaggccc	ccggccggga	acgctgggtc	36600
ctcaacgcga	gccccatgt	tgccggcgaa	ccgggtggagg	ccccggccgag	tctcaccacc	36660
tggcccccgg	aaggcgctgt	ccccgttccg	ctggacggct	tccacgaccc	gctggccggca	36720
cgccgcctcg	gctacggtcc	gacattccgc	gggctgagcg	ccgcgtggtc	acgcggtgac	36780
gagatcttcg	ccgaagcgcc	gctccctctcg	ggccatcgcc	aggatgccc	ccgggttcgga	36840
ctccaccctgg	cgctactcg	cgtgtccctg	cacgcacatgg	aactccggga	accccgcccg	36900
gccggcgac	gagtccggct	tccgttgcgc	tggaaacggct	tctccctgc	cgctgctgggt	36960
gccgaagcgg	tacggctg	cctcgccgc	acgggcgcgc	acgcctgtc	ggtgaccctc	37020
gccgatgcca	tcggtcgccc	gggtgcctca	gcccgcctcg	tggccctgc	ggagctctcg	37080
tccgaccctgc	tgcggccggc	gtccgtctcg	tacggggact	cgctgttccg	caccgttgg	37140
ataccggccc	tcgtcggcccc	ggaggcggag	tccggccgg	ggcgcacccgt	cgccggctgg	37200
gcgggtctgg	gccccgatcc	gctcgccgc	gccaacgc	tgaacctac	ggaaacctcc	37260
tgctccctgt	atccggacct	ggcggcgctg	atcgccggcc	tcgacggcg	agccgcgggt	37320
cccgaggccc	tactcgcc	gtacgcggcg	gagccagccc	cgacgcgg	atctcccg	37380
gacgcctgtac	gggcctcgac	cggccggccg	ctgcaactgc	tgcaatcctg	gctgtccgag	37440
gaccgggtgg	agcgaagccg	gtigatcg	ctcacccggg	gggcgggtgg	cgtcggtacg	37500
gacgaaggcg	tcaccgac	ggtgagtgc	tcggttgggg	gtctgggtcc	ttcggccg	37560
gccgagcacc	ctggcagg	ctccctggc	gacatcgac	accgggagga	gtcctggg	37620
gtccctgagcg	cggccggcg	atccggtgag	ccgcagg	ccctgc	cggccagatg	37680
aagggtgc	gcccccc	gctcgcc	cccacgacc	gtatgcctg	gatggccgac	37740
gtttgggttg	ttgacgg	ctgttgc	actggcg	ccgggtgt	gggtggg	37800
gtcgcccg	atctgg	cggcatgg	gtccgtcg	tgtgtct	cagcaggcc	37860
ggccctgtat	cggccgg	gttgagctg	gtggccg	tcaccgc	gggtgggat	37920
gtcaccgttg	ccgcctgt	tgcggcc	cggtatgc	tggccgc	cttggacacc	37980
gttcccgcca	cgcaccc	gactgg	gtgcata	ctgggt	cgatgacg	38040
actgtcacca	ccctcact	cgacgc	gacgcgg	tacgccc	ggtcgacg	38100
gcccgtcaacc	tccatcag	gacggc	ctcggt	cccg	tctttct	38160
tcggccggc	ggcttc	cg	ggact	tc	ccgc	38220
ctcgacgcac	tggcc	cc	ggact	c	ctgg	38280
ggactgtgg	cg	ggac	ggat	cc	ccgc	38340
atggccgtt	ccggc	cc	ggac	cc	ccgc	38400
gcccagcgg	tggac	cc	ggac	cc	ccgc	38460
gcccgggg	cac	cc	ggac	cc	ccgc	38520
cagacggc	g	ct	ggc	cc	ccgc	38580
cgatccgcg	c	cc	ggc	cc	ccgc	38640
tcggggctgg	tcg	ggg	ggc	cc	ccgc	38700
gcgagggtgc	gggg	cc	ggc	cc	ccgc	38760
accggctcg	actc	cc	ggc	cc	ccgc	38820
ttggcgtcg	ccgg	cc	ggc	cc	ccgc	38880
ctctacgac	agct	cc	ggc	cc	ccgc	38940
gcgtacgacc	cgg	cc	ggc	cc	ccgc	39000
gacgagctt	tgg	cc	ggc	cc	ccgc	39060
gacgagcga	tcg	cc	ggc	cc	ccgc	39120
gaggacctgt	ggc	cc	ggc	cc	ccgc	39180
cggggctgg	acgt	cc	ggc	cc	ccgc	

acccgtgcgg	gaggcttcct	gcacgacgcg	gcggacttcg	acccggagtt	cttcggatc	39240
tcaccgcgtg	aggcactggc	caccgacccc	cagcagcgcac	tctgtcgga	aaccagctgg	39300
gaagccatgg	aacgggcggg	aatcaacccc	tccaccctga	agggcacccc	caccggcgtc	39360
ttcctcgccg	tcatgtacaa	cgactacggc	actgccatgc	agcaggcggc	agaggtctc	39420
gagggccata	tggccagcgg	tagcgcgggg	agtgtggct	cggccgggt	ctcgtaacag	39480
ttcggctctgg	agggaccggc	cgtcacggtg	gataccgcgt	gttcgtcgtc	gctggggcg	39540
ttgcacatctgg	ccgcgcaggc	gttgcgcacac	ggtgagtgca	ctctggctct	ggcggggcg	39600
gttgcgggtg	tgtccactcc	tgccacgttt	gtcgagttca	gccggcagcg	ggggctggca	39660
gctgtatggc	ggtgcaaaagc	tttcgcggac	gctgcgcacg	gcacccggctg	gggcgaaggc	39720
gtcgggtgtc	tgctgggtgga	gcgtttgtcg	gacgcgcgc	gcaacgggca	tccgggtctg	39780
gcggctcggtt	cgggcagtgc	tgtcaaccag	gacggggcca	gcaatggtct	gacggccccc	39840
aatggtcctt	cgcagcaacg	ggtgatccaa	caggcgcctgg	ccaaatgcggg	gttggggggg	39900
gcggatgtcg	atgcgtggc	ggcgcacgc	acggaaaccc	ggctgggcga	cccgatcgag	39960
gcbcgaagcgt	tgatgcac	ctacggacag	gcccgtcg	cggaccggcc	gttgtgctg	40020
ggttcgcgtga	agtccaacat	cggtcacacc	caggccgc	cggcgtcgc	cggcgtcatc	40080
aaaatggtgc	aggcgatgca	gcacgggact	ctggccccc	ccctgcacat	cgaccagccc	40140
acggggccagg	tcgactggc	tacgggtgca	gtggagctgc	tgaccgaggc	cgtgcccctgg	40200
ccggacagtg	accggccccc	ccgggtggct	gtctccctcg	tccgtgtcag	cggtaccaac	40260
gcccacgtca	tcatgaaaca	cacccacac	accccacaca	ccacccgcac	ctgccccatc	40320
ctcccaatcc	ccccaggccc	ccgagactgt	gcagggccat	cggccgggtc	gtggctgctg	40380
tcggcgaaga	cctcgcaggc	cctggccgc	caggccgc	gcctgtcagc	tcacttgca	40440
gccaaccccg	atctgcgtt	ggctgatgt	gcmcattccc	tgcctaccac	gccccgtgtc	40500
cacgcccggc	gcccgtctt	catcgccgt	gaccggatg	aggctcttgc	cggccctggac	40560
gcactggccg	acggcacccc	tgccccctc	ctcggtcagg	gccttgccga	tgtgagtg	40620
aagacggtgt	tcgttctccc	cggtcaggg	tcgcagtg	tgggtatggc	cgttgagctg	40680
ctggacggct	cgggagttt	cgcccgagcat	atggccgcct	gcccggggc	cctggAACCG	40740
tttgtggact	ggtccctgg	ggacgtccct	cgccagacgg	acggta	gccactggaa	40800
cgcgtcgaag	tggccagcc	cgtgtgtgg	gcggicatgg	tctcgctcgc	gggactgtgg	40860
cagggcacatg	gcgttgcg	tgctgcgg	ctggggcact	cccaagggtga	atcgctcgc	40920
gcttgcgtgg	cgggagccct	gagttcgaa	gacggagccc	gcgttgc	cttcgcagc	40980
caagccatcg	ccgaaaccct	ccgaggacac	ggcggaaatgc	tctcaatcgc	cggccccc	41040
accgacatcg	cacccctgat	cgccgcgt	aacgagcgg	tctccatcgc	cacggtaac	41100
ggaccgcatt	cggtgggg	cgcaggagac	cctgacgc	tcgaggac	ccgcggcga	41160
ctggagaccc	gtggctcc	caatcg	atcccg	actacgc	acacaccc	41220
cacgtcgagg	cgatccgt	acggct	gccgac	cagtgt	gccacgt	41280
gcaacgcatt	ccgtgt	caccgt	ggcgc	tgcac	cgtgt	41340
gccgagact	gttacgc	cctacgt	accgt	tcgaag	cacccg	41400
cicctcgacc	aggaccac	ctactcg	gagatc	ccgac	actcaccatc	41460
ggtctacagc	agaccatcg	gaaaaccac	gctccgg	ggacc	caccctccg	41520
cgcaacgc	gcaccc	gcac	acttcc	cccagg	cggccac	41580
ctgaccatcg	actgg	cgc	ccat	ccgc	ccccctgccc	41640
acctaccct	tcca	ac	acgt	ccgc	tgttggc	41700
ggagccggc	ccgac	ccgt	tttgg	ccgt	cgagg	41760
cagacgttgg	ccgac	ccgt	ccgt	ccgt	gttgg	41820
gccctgtct	cctgg	ccgac	ccgt	ccgt	ccgt	41880
cggatcgagt	gga	ccgt	ccgc	ccgt	ccgt	41940
tggtgggtgg	tcgtt	ccat	ccgc	ccgt	ccgt	42000
cggggcac	tgg	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42060
gccgacacc	gggg	ccgac	ccgt	ccgt	ccgt	42120
ccggccggg	tgct	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42180
gtggccggg	ggc	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42240
gatgcccc	tctgg	ccac	ccgc	ccgt	ccgt	42300
gcgaaccc	ggc	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42360
gaacgcgt	ggc	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42420
ctggtgac	tactt	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42480
gtccctcg	gcagg	ccgt	ccgt	ccgt	ccgt	42540
aagccc	ggac	ccgt	ccgt	ccgt	ccgt	42600
cggggctgg	ctca	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42660
gcggccgg	ccgg	ccgc	ccgc	ccgt	ccgt	42720
gccgcctgt	acat	ccgg	ccgc	ccgt	ccgt	42780
agctcggtt	tgca	ccac	ccgc	ccgt	ccgt	42840

ggcgccgtgg	agtccgttct	gtcgccgaag	gtggccgcgg	ctcgccacct	gcacgaggtt	42900
acgaaggacg	cgaacgtgtc	ggcattcgta	ttgttctcgta	ccggccgcagg	cgtgctcgcc	42960
agcgcaggcc	agggcaacta	cgcagccgccc	aacgcctacc	tggacgcctt	ggccgaacag	43020
cgcagggccg	atggactgtt	cggccattcg	atcgccctggg	gcccgtggg	cggcgggtgg	43080
ctggccgtgg	gcccgcgt	ggtcgaggaa	cggctgcgc	acggaggagt	gtccccatg	43140
cggccgcagc	tggcgtatcac	ggcgcgtccag	cagacgttgg	accggccgga	gaccgcgtg	43200
gtcatcgctg	acgttgactg	gccgcgtctac	ctcaccgcgg	tcacaccgcg	cccatggctg	43260
gcggacactc	cggaggtcgc	ccaggccctt	aacgcgcacg	acgcggctgg	tgccccttc	43320
ggcacagccg	ggcagggtctc	gttcccgctg	gccgagcgtc	tctccggcg	ccggcaccac	43380
gagcagcggc	gactgggtct	cgacctggtc	cgtacgaacg	tggccgggt	gctcgccac	43440
gccgggtcgg	agtgcgtcg	gtccggccgg	gccttccgcg	agctgggtt	cgactctcg	43500
accggcgtcg	agctgcgcaa	caggctggct	gcccgcaccg	ggtgcggct	gcccaccacc	43560
ctgggtttcg	actaccgag	cgtgcgcgt	ctcgccatc	accgtacgc	gcaggcgatc	43620
gttccggacg	agggggccgt	ggcggatctg	tcctccggcg	ccgatccggc	ggccggaccgg	43680
gacgacgagc	ccatcgccat	cgtgcgtatg	agctgcctt	tcccggcg	tgtccctcc	43740
ccggaggagc	tgtggcagct	gtcgctggcc	ggtgaggaca	cgattaccgg	gttccggac	43800
gaccgggact	gggatgtcg	cgcctgtac	gaccggacc	cggaccaccc	ggggaccacag	43860
tattcccgca	gcggccgtt	cctgtccgac	gcggccgtt	tcgacgcgac	gctgttcgg	43920
atctcgccgc	gtgaggcgt	ggccatggac	ccgcaggacg	ggcgtgtct	ggagacggca	43980
tgggagggtt	tcgagcgggc	gggcatcgat	cccacctcg	tacgtggcag	ccggccggc	44040
gttttcgtcg	ggaccaacgg	ccaggactac	gcccgcatt	tgcggcagga	accgatcgcc	44100
giggaggggt	atctgtggc	gggcaatgcg	gccagcgtca	tctccggccg	tctgtcgatc	44160
acgtttggtc	tggagggggc	ggccgtcaccg	gtggacaccg	cgtgttcgtc	ctcgctegtc	44220
gccctgcacc	tcgcccgtcca	ggcattgcgc	aacggcgaat	gctccatagc	ctggcgggga	44280
ggcgtgtcgg	tgatetccac	ccggcggcgc	ttcgttggaa	tcaagccggc	gcggggcgt	44340
gcggcgtacg	ggcgtgtcaa	ggcgttcgc	gacgcggcgg	acggcaccgg	ctggggcgag	44400
gggggtggcg	tgctccctcg	ggagcgtctg	tccgacgcgc	gccgcaacgg	tcacccgggt	44460
ctggccgtcg	tacggggcag	cgccgttaac	caggacggcg	ccagcaacgg	cctcacggcg	44520
cccaacggac	cctcgcagca	acgcgtcatc	cgccaggac	tctgttgcgc	cgcgctgacc	44580
gttagcgcaca	tcgacgcgt	cgaagccac	ggcacccgg	ccggctgggg	tgacccgatc	44640
gaggcgcagg	ccctgatcgc	cacctacgg	caggacggcc	cgccgaaccg	gcccctgtgg	44700
ctgggcttgg	tcaaataccaa	catgcacac	acgcaggccg	ccgcggcg	cgccggcgtc	44760
atcaagatgg	tccagggcgt	ccgccatggc	gtacttccca	agacccctgc	ctgtggaccgg	44820
ccgaccaggc	acgtcgtactg	ggagggcaggc	gcgggtggagt	tctgttgcgc	ggccatgccc	44880
tggccggaga	ccgaccggcc	gcgtcgggccc	ggcatctt	ccttcggcgt	cagccggacc	44940
aacgcacaca	ccatcggttga	gcaggccacct	gcggccggaa	acgagccgg	aacggggcca	45000
cccggcgatg	ctccgcccac	ggtgttgc	tgggtgtct	ccgcgtccac	cgaggacgcg	45060
ctgcgagagc	aggccgcacg	cctcgccacg	tacctcgacg	acgcggccga	gccaaggccg	45120
gccgacatcg	ggtccctccct	ggttaccacag	cgtgcagccc	tttgcaccacg	ggcgggtgg	45180
cicgggttgg	accgcgcacgc	tctgcgggccc	gggcgtgggt	tctgttgcgc	cgggaaagtcc	45240
ggtcccgctg	tcgtccgtgg	cctcgccagg	cccgacaga	aggtggcg	cctgttacc	45300
gggcaggcga	gccagcgtact	gggcattgggc	agggagctcc	atgcgcaccc	gccgggttcc	45360
cggcagtct	tcgacgtggc	gtgcggccgc	ctcgacgcac	accgtccgg	accgatagcg	45420
gccgcgttgt	tcgcccgcgg	ggtgtggggc	gatgcggggc	tgtatcgatgg	gacggattc	45480
gcgcaggccg	cggtgttcgc	gttgggggtt	gcgttgttgc	ggacgttgg	gttctgcgt	45540
gtcaggccgg	ttiacgttgc	ccggcattcg	gtcgggttgc	tgcggccgg	ccatgtggcg	45600
gggggtttct	cgcttggagga	tgcggctcg	ctgggttgc	cgcgcggaca	gttgcgtcag	45660
gcgttgcgg	ccgggttgtc	gatgttgcgc	cicccagggt	ccgaagacga	cctccctgcca	45720
tccctgactc	cttgcgttgc	gcaggaccgg	ctgggtatcg	cgccgttca	cgccgcacga	45780
tccacagttgg	tgtcgggcga	tgaggaggcc	gtccttgcgg	tttgcggagca	ctggcaggccg	45840
cgggggccca	agggtcgtcg	gctactgtc	agccatgcct	tccactcacc	tcgtatggac	45900
ccgatgctcg	accagttccg	tgtgttgcgt	gagggtatcc	tttgcgggaa	gccggccatc	45960
ccggctcgct	ccagcgtcac	cggtcgctt	ggcggccccc	ggcagtttgc	cactgcggac	46020
tactgggtgc	gccacgtccg	tcaaacggtc	cgcttccacg	acgccttcca	gaccctccag	46080
accgagaatg	tgaccgcgtt	tctggagatc	ggtcccgcac	ggcaactctc	ggcaatggcc	46140
caggagacgc	tcaccgcctt	ggtccatacc	atccccaccc	tccgaaagaa	ccgggtctgag	46200
accacccggct	tgcttaccgc	actggcgcaa	ctccacacca	ccggcaccgt	ccccgactgg	46260
accgcttacc	tcaaccacca	ccccacaccc	tccacacccg	tgcccaccta	cccccttccaa	46320
caccaccact	actggatgc	cgccgttacc	caggccaccc	atgtcgtc	cgccggcctg	46380
tcaggagcca	accacccgct	gttggggccc	gcgggtccgc	tggccgggtt	ggagggccac	46440
ctgttccaccg	gccggctgtc	ggtgcggacc	caccgcgttgc	tggccgacca	ccaggtcgcc	46500

agcaccgtcg	tgttgccggg	cactgccttc	gtcgaactgg	cgttacgggc	cgttaccggag	46560
gtcggctcg	gccacgtgga	ggagctgacg	ctggaaagcgc	cgttcgtgct	gcccggagac	46620
ggccgcgtac	agatacagct	ccggctgcgc	cgggccggacg	aatccggacg	gcgtgaactc	46680
gtcgtgtacg	ggcgctcg	gacggaccgt	gaggacctgt	gttccggagga	ggaatggacc	46740
cggcacgcca	gcgggtgt	cgtcgacga	gcgcctcgg	cccccgagcc	cgtccaactg	46800
accgtatggc	ccccggaaagg	cgccaccgag	ctcatcgta	aggaccccta	cgaacggatc	46860
gcccggcacca	gtttcggcta	cggtcccgcc	ttccaaaggc	tgcgcggcc	ctggcgctg	46920
gacgacgccc	tgttcggga	ggtcgtgct	ccacaggatc	agtacgccc	cgcgagccgg	46980
ttcggactcc	acccggcgct	gctcgacgc	gcctccacg	gggtcgcgct	ggggcagccg	47040
gcccgtgaca	ccgcccggcc	gcacaccgac	cggtatccct	tctccctggag	cggcgtaacc	47100
ctctacgccc	ccgggtccac	cgcaactgcgg	gtgcgttgg	acatcgcttc	gcccggaggac	47160
gtgtcgctgc	tcgtcgccg	tggctcgggg	gctccgggt	ccgcggtaaa	ctcgctgaag	47220
ctgcggccgg	tcgccccg	cctggccagt	gcgggtgtc	ccgactcgct	gttccggctg	47280
gagtggtcga	aggcggtcg	cgacgagccc	ggccggggcc	aaccggggca	atggggccctg	47340
atcggaacgc	cgcccggtgc	cgacttcacg	ccggccgagg	acggcgatc	atcggaagc	47400
tacccggaca	tggcccggtt	gaccgacgcg	ctcgacaagg	gagtgcgcgt	ccgcgagcgg	47460
gtgttggtgt	ccgccccgtc	ggaggaggag	caggaccagg	ccgacgatct	cgcgagccgc	47520
gtggacaagg	ccacaacgc	gctgtcgca	gtgtccacgc	atgggtgtc	cgacgaccgg	47580
ttcgactct	ccagggctgg	tgtgtgacc	cgtcacgcgg	tgtccacggc	tggggaggag	47640
gacgtgacgg	acccgtccca	cgccctcggt	tggggactcg	ttcgctcgcc	gcagtccgaa	47700
catcccgacc	ggttcgtgct	ggccgacacc	gacggcacc	agatcagtca	cgcgtccctt	47760
ctgccccgtt	tgctgtccgg	tgagccgcag	gtcgctgc	gtgacggaaac	ccggatgtgt	47820
cccgccgtgg	ccagggccgt	tgcgccggg	gacggccgg	tggcgccgggt	ggacccggcg	47880
gggacgggt	tggtgaccgg	tegtacgggg	actctgggt	cttcgtcgcc	caggcatttg	47940
gtgggtgagc	acgggggtcg	cggggtgttg	ctggtgagcc	gtcggggccg	ggagtccggag	48000
ggcgcggccg	atgttgggtc	tgagctgacc	gggtctgggg	cggatgtcac	gttggggccg	48060
tgtatgtgg	gggaccgggg	ggccgtggcg	gagttgttgg	cggggatitcc	ggccggatcat	48120
ccgttgacgg	cggttggtc	tgcctcgggg	gtcactgtat	acggcggtat	cgaggcggtt	48180
actgcggagc	aggtcgcccg	gtgtcgccgg	tcgaaggatcg	atggggccgt	caatctgat	48240
gagttgacgc	ggggcgctga	tctgtcgccgg	tttgttgggt	tctcttcggc	ggccgggtgt	48300
ttcgggaatc	cggggcaggg	caactacgcg	gcggccaatg	cctttcttgg	tgcggtggcg	48360
gtcgccgc	ggggggaggg	cctggctcg	cggtcgctgg	cctgggggtct	tggggaggag	48420
gccagcgca	tgacgagccg	gtggccgggg	gccgatctgg	tccggatgggg	ccgtcgccgg	48480
ctgttcccc	tcaccaccgg	gcaaggggc	gcccttctcg	acggccccc	ccggacagac	48540
gagcccttgg	tactgcccgt	gaggctggac	accacggccc	tgcgtccac	caccggacag	48600
ccggccggc	tgctcgca	cctggtccgg	gtccaggc	gcccggacggc	ggcgcggcc	48660
cccgaggcc	acggggccgc	cacccctccag	cagcagctca	tcagccgtc	cgtcgccggag	48720
cggggccgg	tgcgtcgat	gaccgtacgc	ggccacgcgg	ccggccgtgt	ccggcactcc	48780
ggccgggaag	ccgtcgatgt	cgacaaggggc	ttcatggaa	cgggttcgtca	cgccttgagc	48840
gcgggtggagt	tccgaaaccg	gctgacgtcc	accacccggc	tgcggatgccc	ggccacccgtc	48900
acgttgcact	acccgagccc	ggcccgctcg	gccgagcacc	tgcgtacgc	gttgggttccc	48960
gaggtcgcca	tgcccgccg	ggagcagcac	ccgcacaccc	ggcccgaa	cggccgggt	49020
gacaggcccc	gagacgaaca	ggggggcg	atcgacgaca	tgcacgtc	cagcctcgta	49080
gaactcgccc	tcggcgaatg	attccgtat	ccgcatcgat	ccggggaggac	agcatgagca	49140
ggcccgat	aaaagtagtc	cgccgcgtcc	gggcgtcgct	gaaggccaa	gaacgcctgc	49200
gggagctcaa	cgacgagctc	ccctcgccgt	cccgcaacc	ggtcgcctac	gtcggcatgg	49260
cgtgcccgt	tcccccgggg	gtgacgtccc	ccgagaact	gtgggaccctg	gtcgccggcg	49320
gcaccggacgc	ggtgtcgagg	ttccccggcc	accgtggct	gaacgtcgag	gagctctacc	49380
acccggaccc	ggaccactcg	ggcacccct	acgtgaggga	ggggggcttc	ctgcgtgagg	49440
cggccggagg	cgatccgtgt	ttcttcggca	tgtcccccac	ggaggcgctg	gccacggatc	49500
cgcaacagcg	gtcgccctcg	gaaacggcat	gggaggccct	cgagcggggc	ggtatcgacc	49560
cactccggct	ccggggc	cggaccggcg	tattcgctgg	cgtcatgtac	aacgactacc	49620
tcaccggcct	ccagccggcc	cccggggact	tcgaggggca	gtcggcaac	ggcagcgcgg	49680
gcagcgatcg	cacccggccgg	ctggcctaca	cgttccggct	ggagggggcc	cggtgcacgg	49740
tggacacggc	gtgtcgatcc	tcactggct	ctctgcac	cccccggccag	ggtcgccgca	49800
acggcgaatg	caccatggcg	cggtcgaggc	gggtcgccgt	gtatggccacc	ccggggccct	49860
tcaccggat	cagccggcag	cgccgtctcg	cggtcgacgg	ccgggtcgaa	ccgttgc	49920
cgccggccg	cgccaccggc	tgggcagagg	gcgtcgccct	gtcgctggtc	gagcggtct	49980
cgacggcccg	gccaacggc	cacccgggtc	tggtcgat	acggcgaa	gcccgtaaacc	50040
aggacggatc	cagcagcgcc	ctgaccgtgc	ccaatggccc	ctcgcagc	cgcgtcatcc	50100
ggcaggccact	ggcgaacgcg	ggccgtcg	ccggc	cgacgcgg	gaggcacacg	50160

gcacgggcac	cccgctgggg	gaccgatcg	aggcccaggc	cctgatcgcc	acctacggc	50220
aggaccgccc	ggccggccgg	ccgttgtggc	ttgggtcgct	gaagtccaa	atcgccaca	50280
cccaggccgc	cgcgggcgccc	gccggagtc	tgaagatgg	ccaggccatg	cgccacggg	50340
ccctcccgaa	gagcctgcac	atcgacgccc	ccacgcccc	ggtcgactgg	gaggccggg	50400
cggtggaaact	gctcaccgag	gccgtggcgt	ggcacgagac	cgaccggccc	cgcaggccgg	50460
gcgtgtccctc	tttcggggtc	agtggcacca	acgcccacgt	gatcatcgag	gaggctcccc	50520
cgaccgaagc	tcccggggc	gtgacggcgc	gggcggcgct	caacgcccgg	accttggcg	50580
gggtggcttc	gggcccgtggc	gtagaggggc	tccggcgca	ggccggggcag	ctgcgtccct	50640
atctgtcgaa	gcgtcaggac	tcgtcactgg	agggcatcg	actctctctg	gccaccacgc	50700
ggtcggcggt	ccagcaccgg	gccgtcgatc	ttggcgccga	ccacgatggc	ttcatggccg	50760
ggctggacgc	gctggccacc	ggggaaaccgg	cgaaggcgtt	ggtcgatggg	gaggccgtat	50820
cggcggccgg	agtgcctctg	gtcttcccc	eccagggtct	ccaatggcc	ggaatggcgc	50880
tcgaactgct	ggactccctc	tccgtgttca	gagacggat	ggaagcctgc	ggcaggcgc	50940
tgagccctta	catcgactgg	tcactgacc	aggtcgtcg	cttctgcgaa	ggcgagctgg	51000
aacgggtgga	cgtggtccag	cccgcgctgt	ggccgtgtat	ggtctcgctg	gccgaactat	51060
ggcgttccctt	cgagatccgg	cccgccgggg	tccctggcca	ctcgcagggc	gagatagcgg	51120
cggcgtgtgt	ggccggcg	ctcagcttgg	aggacgccc	gctgggtggc	gctgtcgca	51180
gccaggccat	cgcgaccgag	ctggccggcc	ggggcgcaat	gctgtccgtc	gccctggcga	51240
aggcacgggc	ccagactgg	atgacggggc	gggcgaaac	gctgtcggtc	gcccgggtca	51300
acggggccgg	atcagttgt	gtctccgggg	acgtggacgc	ggtggaggag	ctgccccggg	51360
agctggccgc	cgaggggtg	cggttccgca	ggcttccgt	cgactacgc	tcgcacagct	51420
cgcatgttga	gcggatccgc	acacgtctgc	ttggcgccgt	cgcggccgtc	tccccggc	51480
cttccgagat	caccctgtac	tcgtccgtga	ccggtgggtc	catcgacacc	acgaccatgg	51540
acgcccggta	ctggatccgg	aaccctcgcc	agaccgtgg	gttcgagcgg	gccccggc	51600
cctcgatgtc	cgacggctac	cggttcttca	tcgagttcc	cccgccaccc	gtgtcgacga	51660
cgggcatcga	ggagaccg	gaggacgctg	accgggtc	ggccggccgtc	gggtcgctgc	51720
gccgttccga	cggggcccc	gacagggttc	tgactcgct	cgcggaggct	cacgtcg	51780
gcgtggcggt	ggagtgccg	gtgatgttc	ccggccggcc	cgtgagtc	cccgatctcc	51840
cgacgtactc	cttcagcgg	cagcggtatt	ggctggcccc	cgacacgtcc	cccggc	51900
acggcggcgg	cgacaaacgc	tcggagacgc	ggttctggg	ggtgcgtc	cgccaggacc	51960
tcggcgaact	gagcgagacc	ctgcggatcg	gtgacgcgg	ccggcaggcg	tcgttgggt	52020
agttgttggc	ggccctgtgg	acgtggcg	agcagaacc	gtccggcc	gtcctggaca	52080
gctggcggt	ccgggtctc	tggcgcccc	tctccggc	gtccgatcc	gccttggcc	52140
gcacccgttgc	gatcggttc	ccggcgcccc	cgccgacca	gcagtggcc	gaagcgct	52200
cccgagccgc	cgagggctg	ggagaccagg	ctgtccgg	cgaactggc	aggccgaag	52260
ccggccggga	ggagatccgc	gccaggctcg	ccgaggccg	ggccggccgt	ccgggtggcc	52320
gcgtgtttc	cctgtcgcc	ctggccgagg	agccggc	cggccaccc	gtgtggcc	52380
cgtatgtcac	cagcacgt	gcacttatgc	aggcg	cgcgggg	atcgccgc	52440
cgctgtgtgt	ggccacccgg	ggcgcggct	cgatcgcc	gtccgaca	ccggtccc	52500
cgacagccgc	acagggccag	ctgtggggcc	tggccgggt	catgggact	gaacaccc	52560
aacgggtggg	tgggtcg	gatctcgcc	agacggcc	cgctcg	acggcggcc	52620
tggccggcat	cctggccggc	ggtctcgcc	ccgaggacca	gtgcgcgg	cggtccccc	52680
gcgtgtacgt	acggcgtct	gtcccgccac	cgctcgacc	gcgagcgc	aggccgtc	52740
ggcacacgtc	ccgtiacggcc	ctggtcaccc	gtggcacc	cgtctcg	gcccacgt	52800
cccgatggct	ggcgacacc	ggcgcggaa	acctgg	caccagg	cgccggcc	52860
acgccccctgg	gacggacgag	ctgtcgcc	aactgtcc	cctcg	cggtgagc	52920
tggtggccgt	cgatgtgtc	gaccgggacc	aactgccc	cacattgg	cgattgacc	52980
ccgacggcca	caccgtccgt	acggtggta	atgccc	ggtcgtac	ccggccgc	53040
tggccgaccc	cggggccggcc	gagttcgcc	aggccgtc	ggcaagg	cgccggcc	53100
cgcacccgt	cgaaactcg	ggcgcacgc	agctggacgc	cttcgtc	ttctcatcc	53160
acgccccgt	gtggggccgc	ggcggccagg	gcccctatgc	cggcc	gcctacc	53220
acgcgtggc	caaacggc	ccgtcccg	ggcgcgtc	gacc	gcatgggg	53280
cttggccgg	cggccgc	ggcgcggag	gtacc	ccg	cgccgc	53340
gggtgcgggc	gatggaccc	gcatggc	tctcc	ccaggagg	ctggagc	53400
aggagacgtt	tctcggt	gcccacatgg	actgg	tttcc	tccttacca	53460
tggccggcc	ccgccccctc	ctcgacg	tgccgg	ccaggg	cggtcg	53520
cgccccccgtc	atggccacc	gcggagaccc	acggcc	actcg	cagctcg	53580
gggtcttgc	accggagc	ggcggcc	tgctcg	ggtgc	caacgc	53640
cggtgctgg	ctacggcc	ccgaa	tcgagg	acggcc	cgggag	53700
gcttcgactc	cctcacc	gtggagatgc	gcaacc	ccaggg	accgggt	53760
cgctggccgc	caccctgg	tgcacc	cgac	ccgtc	gcccac	53820

gggatgagct	gttcgggtgt	caggacgaca	cggcggaaacc	ggcgccggcg	tccgcaccgg	53880
acgacgaccc	gatcgccatc	gtgtcgatgg	gctggccgtt	ccccgggtgg	gtctccccc	53940
cggagggct	gtgggagctg	ctgctgtccg	gccgtgacgc	caigtcgctg	ttccccagtgg	54000
accgaggctg	ggacctggac	agcctgccc	gtgacggccc	cggacagatc	ggcggcggtt	54060
acacccttga	gggcggcttc	ctcgatgacg	cggccggttt	cgacgcccgc	ctgttccggg	54120
tctcgcccg	tgagggcgctg	gccatggacc	cacagcagcg	gctgctgtcg	gaggcgtcgt	54180
gggaggccct	cgaacgagcg	ggcatccccc	cggccgaccc	gccccgtcc	cggaccgggg	54240
tgttcatcgg	cgcttcctca	caggatacg	cccaggctcg	cggggagtc	gcggaaaggag	54300
tcgagggaca	tgttgtgacc	gtgtacgcgg	ccagcgtcat	gtccggccgt	ctgtcgataca	54360
cgttcggct	ggagggaccg	ggcgacacgg	tggataccgc	gtgttgcgtc	tgcgtgggtgg	54420
cgttgcacct	ggctccgcag	gcgttgcgc	acggtagtgc	cactctggc	ctggcggcgc	54480
gggtcgcgtt	gatgttgacc	ccggcggcgt	tttgtcgagtt	cagccggcag	cgggggctgg	54540
cagctgatgg	gcggtgcaaa	gccttcgcgg	acgctgcccga	cggcaccggc	tggggcgaag	54600
gcgtcgggt	gctgttggt	gagcgtttgt	cggacgcgcg	ccgcaacggg	catccgggtgc	54660
tggcggctgt	ttcgggcagt	gtgtcaacc	aggacggggc	cagcaatggt	ctgacggcgc	54720
ccaatggtcc	ttcgcagcaa	cgggtgatcc	aacaggcgct	ggccaatgcg	gggttggcgg	54780
gggcggatgt	cgatggcg	gaggcgcacg	gcacgggaaac	ccggctgggc	gaccgcgtcg	54840
aggcgcaggc	gttgcgtcc	acctacggac	aggccggc	ggcggaccgg	cggttggc	54900
tgggttcgt	gaagtccaa	atcggccaca	cccaggccgc	cggggccgtc	gccggcgtca	54960
tcaagatgat	ccaggccatg	gttcacggga	cgctcccccg	tacgctgc	gtcgcacggc	55020
cctcgccca	ggtggattgg	gaagccggcg	cggtgagct	gctgaccgaa	gccatggcct	55080
ggcccggagc	cgaccggccc	cgccggggcag	cagtctcc	gttcgggtgc	atgtgtacga	55140
acgcgcacgt	catcatcgaa	cacgccccgc	aggtcactcc	cgcctccca	gccccgaaac	55200
cggtaagtc	cccggatgt	gtggaggcgt	atcgaccgg	ccgggtggc	ctgtcggcgg	55260
gcagtgacgc	ggcggtggc	gagggtggcc	aacgggtggc	cgcctacg	gaatcgcacc	55320
cggaggtcag	tgcggccag	gtcgcgttct	cgctcgcc	cacccgg	ctgttggcgt	55380
gccgcgcggc	cgtcggtgg	gcggaccgc	acgagctgtt	ccagcgc	cggtccgtgg	55440
gcggggggc	cacccggcc	ggcgttctt	gcgggacgg	gagttcggag	tgcaccacgg	55500
cgttctgtt	ctccggcag	ggcagccagc	gactggcat	ggggcat	ctgtacggc	55560
cgcacccgg	gttcggcag	gwgctcgac	aggtcgtcg	tacactcg	gtgttccggg	55620
accggccgtt	gaaggagggt	ctgttgcgc	aggcggatgg	ggcggatgc	gggctgtatcg	55680
acggggcgg	gttcgcgc	ccggcggtt	tgcacttgg	gttcgcgt	taccggaccc	55740
tggaaagcat	gggcacatacc	cccgcactatc	tggccggca	ctcccttgtt	gagatcgcgg	55800
cggctcatgt	cggccgggt	tgcgcgtt	aggacgcgc	tccgcgtt	acggcgcggg	55860
ggcagctcat	gcaggccctg	cccggcggt	gcgcgtatgt	ggccgtcc	gcctccgagg	55920
acgagatctt	ggccatctcg	ggcccggttgc	tggagggg	cggggtcg	atcgccgc	55980
tcaacgggtt	cgcctcggt	gtcgctcc	gggacgagga	aggcgttct	gcgatcgcc	56040
ggcacttgc	ggcacaggc	cgcaagacc	gtcggtc	cgtcagcc	gcctccact	56100
cacccacat	ggatccatg	ctcgacgg	tccgcgg	cgtcgcacgg	atgcaccc	56160
tcgagccgtt	cattccgg	atctccaa	tcacccgt	cctcgcc	ccgggcag	56220
tgaccagcgc	cgactactgg	gtccggc	tccgca	cgtccgg	cacgacggc	56280
tacagaccct	gcacgatc	ggcgttacca	cctacttgg	aatcgcc	gacgccc	56340
tcacggccat	ggctcaggag	gccctgagcc	cccagtc	caccgt	accctgcg	56400
ggaaccagcc	cgaaaccacc	agtctgtca	ccacgtc	gcaactcc	accacccgt	56460
ccaccccg	ctggatacc	tacctaacc	accgacc	atcccg	ccgctccca	56520
cctacccctt	ccaacacc	cgctacttgc	cgccggc	tgttca	gccgtatgt	56580
gctccggcc	ctgtccgg	gcaaccat	cactgt	ggccgg	ccgctggcc	56640
acggcgacgg	ccatctgtt	accggcg	tgtcg	gacgcacc	tggctggcc	56700
accaccagg	cgccggca	gtcgacttgc	cgccg	cttcgt	ctggcg	56760
gggcttgta	ccaggtcg	tgcagcc	ttgaaga	gacgttgg	gcccgcgt	56820
tgctccgg	gagccggc	gtccagg	agctcc	ggccgg	gacgatcc	56880
gccgacgtt	cctcacc	tacggc	tggcgg	cgccgg	ctgtggct	56940
aggaggagg	gacccgg	gccaggg	tcctctcc	cgcc	cccgaacc	57000
tcgcacttgc	cgatggcc	ccgtcc	ccgagg	gcccgttgg	ggcttctaca	57060
ccggcttgc	cgagagcgg	tacgg	gcccc	ccaggcc	cggccgc	57120
ggcgtcagg	cgacacgg	ttcgcc	tccaa	tgagg	cgggaggagg	57180
ccgccttca	caccatcc	ccggct	tggat	cccttca	gtcggtt	57240
tcacggacgg	gagcaca	cccgtt	ggat	cccttgg	ggcgtgttca	57300
tgtacgcgt	cgccgc	gagctgc	tgccgt	ccggac	ccggagacgg	57360
tcacccctgc	cgtcacc	cccacgg	gcccgt	ctcg	tgcgtcg	57420
tgccccgg	cgccacc	gtacc	tgacac	cgggctcc	gagggtgt	57480

gggagcaact	cctcgatgcg	ccggccaccc	ccgcgaccga	gtgcgcccgtc	atcggggacg	57540
cggacgcggc	ggcgtgtctg	ggcgcggagg	cgcacccgga	cctggcgtcg	ttggggaaag	57600
cggtcccccc	gctgggtgt	cccggtggcg	gcggcgcacgg	tacacgggcg	gcactggagc	57660
gccccttgg	ctgggtgcag	egatggatgg	cggaggagcg	gtcgcggcgt	tcccggctcg	57720
ccgtcgtaac	ccgtgggtcg	gtggcgggtcg	gtgcgggcga	gtgtcggtgg	gacgcgtcg	57780
gtccgcgggt	gaccggctg	gtgaagtgg	cggagtcgga	gaacccgggc	cgcttcctgc	57840
tggtggatgt	ggacggcacc	accgagtcct	ggcgggcgt	gccgactctc	ggcggcggcg	57900
acgagccgca	gatcgcgctc	cgcgacgggc	aggcgtacgt	cccccgctg	gtcgtgccc	57960
gtgaggacgg	cggctcgctg	ctgccccccc	ccggggcgga	ccctggcgc	ctggagacag	58020
gcgaggccgg	cagccgtggac	gggctccggc	tcgcccgtc	cgaggacgcg	caggcggcgc	58080
tgctgcgggg	gcagggtgcgg	atcgccgtcc	gtgcccagg	cctcaacttc	cgtgacgtcc	58140
tcggtgccgt	cggcatgtac	cccggcggac	tcgaccctct	ccgcagcgcg	atcgccggcg	58200
agggtcgatgg	gaccggcgat	gggggtgaccg	gcctcgccgt	gggcgcaccgg	gtcatggcc	58260
tggtcggccgg	cggcttcggt	ccgatggccg	tcgcccacag	ctggcgggtc	gtacggatac	58320
cgtccggctg	gacccitacc	ccgcgcggccg	gtgtttcggt	cccccctccct	accgcctgt	58380
acggactgct	tgaactgggt	gggctggcgg	ccggccagcg	gtgtcttgt	cacgcggccg	58440
ccggtggcggt	gggtacggcg	gggggtgacac	tcgcccggct	atgggggct	gaggtgtacg	58500
ccacggccag	cgcccccaag	caggagtatg	ttgcgatct	gggcgtggac	cgcgcctgt	58560
tcgcctccctc	ccgcacccctg	gacttcgtct	ccagcttccc	tgagggtcgac	gtcgtgtcga	58620
actccctggc	cggggagttac	gtggacgcct	cgctgggtt	gttgcgcgag	ggcggccgg	58680
tcgtggagat	gggcaagacc	gatgttcggg	atgctccgc	gtacgcacgt	gtgacgtacc	58740
ggacgttgcg	cctggggcag	ggccgtccgg	agctgatcg	ccgaatgtct	gttgagttgg	58800
tggagtggtt	cgagggccgg	gaactcactc	ccgtccgcac	agccgcctgg	gatgtccggc	58860
gcccgggtgg	cgcgttccgt	ttggatgagcc	aggccggca	cacaggcaag	atcgtcctga	58920
cggtgcgcg	cgaccctggac	ggcgacggca	cggtccgtat	caccggcggc	accggcacgc	58980
tggcggtct	gctcgccccgg	cacctggtca	ccgaacacgg	cgtacgcacac	ctgctgtcg	59040
tctcccgcac	gggagaacgg	ggcgctctcc	gtcgtgaact	ggaggagctg	ggcgcggagg	59100
tacggatcg	ggcctgcgac	atggctgacc	gcgcggcggt	ggccgaactc	ctcgacggca	59160
tcccgtcgga	gcaccggctg	accgggtgt	tccacggc	gggtgtccgt	gacgacggcg	59220
tggtcacccgg	cctcgactcc	gctcggtctg	cacgggtgt	ggctccgaag	gtggacggcg	59280
ccctccaccc	gcacgaactg	acggcggagc	tggacctctc	ggcggtcg	ctgttccct	59340
ctatgtcggtt	tctctcgcc	gcctccggcc	aggccggta	cgccggcg	aacatgttcc	59400
tcgacgcgcct	cgtcccgacag	ggcgctgccc	agggcgtgc	cgcgttgtcg	ctggcggtgg	59460
gtttgtggaa	gaccgcgagc	gcgatgaccg	cgcacccgt	ccacaccgc	ctgcgcgc	59520
tggcggtggat	cggcgtatgc	gggctcacc	gcaacagg	catggactc	ctcgacgcgg	59580
cctggcagag	cggcgaggcg	ctgctgggtc	cggtccgct	ggaccaccgg	gtgctcg	59640
agcgggcctc	ctcgggcgccc	cggtgtccct	ccctgtcg	gaggctgg	cgggcccccga	59700
ggcgccgtac	gggtggcggag	agcgcacaagg	gcgcggcg	cggctcg	gagcggctgg	59760
cgacgcgtcc	ggagggcggag	cgccggggca	tgctcatcg	gtctgggtcg	gggcacgtgg	59820
ccggcgtgtct	gggcgtatgc	ggcaccgtat	cgggtcggt	ggaccggccc	ttcaaggagc	59880
tcggcttcga	cicgcgtgacc	tccgtggagt	tccgcaccc	gtctgtcg	gacgcggatc	59940
tcggcgctg	ttcgacccctg	gtgttcgacc	accccacacc	taccacgt	gcggcccccgc	60000
tcgacgcct	gtgtccgggg	gcagagacgg	cgacaacgt	tgctgtcccc	acctcgccgc	60060
acgaggaact	cgaccgcgt	gcaacgggtc	tgctgtcacc	cgcgttgac	atggcgatc	60120
gggacggcct	cgccccccgg	ctccgagccc	tggctccca	gttggcg	ccgactgg	60180
cggccgtatgg	cagcaccgtc	ggcgaccgg	tccagtcg	caccgtatcg	gagctttcg	60240
agttgtcgat	cgacagggtt	gagaactcat	gagccaaac	gacgtatct	ctgacgcgc	60300
gaggacgggc	gtatgtccg	tgacacagt	tccgacga	gaggacaag	tccgcacta	60360
tctgaagccgg	cggtgtccgt	acctgcacca	cacccgt	cagctggcc	cgggccgagg	60420
caagaacccgg	gaaccgcgtt	cgatcggtc	gtgagctgt	cgttccct	cgggagtc	60480
gtcgcccgaa	gcctgtggc	agctgggtcg	tgccgtgaa	gacgtatct	ctgtgtttcc	60540
caccgaccgt	ggatgggacc	tcgacggct	ctacaaccc	gtccgggaa	acagtggc	60600
cacctacgt	cgagggccgc	gttccgtgc	cgacgcgc	gagttcg	ccgcccgtt	60660
cgggatctcc	ccgcgtgagg	cgctggaaat	ggaccgc	cagcggctg	tgctggagac	60720
ctcgtggag	gccttcgagc	ggggccggcat	cggtccggca	tccgcacgc	gcagccggac	60780
cggtgtgttc	atcgccgcct	ccggccagg	ctacagctt	ctgttccaga	actcgccgg	60840
ggaggccgg	ggccttcctgg	ccaccgggt	ctcgccagc	gtgatctcc	gccgggtctc	60900
ctacacccctc	ggcctcgaa	gacgtcggt	cacactcgac	accgcgtg	cctcgccct	60960
ggtcgtctt	cacctggccg	tgcgctcggt	tcggcagg	gagtgtcc	tggcggtgg	61020
ggcggccgtc	tcgggtatgt	gcacgcggc	gatctcatc	gagttcagcc	gccagcgg	61080
tctcgccggc	gacggccgtt	gcaagccgtt	cgccgcggc	gcccgcggc	ccagctgggg	61140

ggaaggcgc	ggagtcgtcc	tcatcgagcg	ectggaggac	gcccgacgca	acgggcaccc	61200
ggtgctggcc	gtcatccgcg	gcagtgccat	caaccaggac	gttgtccagca	acggccctgac	61260
tgcggccgcac	gggcgcgtgc	agcggcggct	gatccagcg	gctgtggcg	acgcccagct	61320
gtcgcccgcc	cagatcgaca	tggtcgaggc	acacggcacc	gcccacccgc	tggggatcc	61380
gatcgaggcg	caggcactgc	tggaaacgta	cgggtccaa	ccccccgcgg	accgcccgt	61440
ctggctcggt	tccgtcaagt	ccaacatcg	acacacccag	gcccgcggcc	gtctcgctc	61500
cgtcatcaag	accgtacagg	cgctgcgaca	cgcccaccc	gcccaggacac	tgcacgtcga	61560
ccggccgacc	ccgcccgtgg	actggtcgtc	gggtgggtg	gaactgtcg	ccgacgacca	61620
gcccgtggccc	gagacggggc	agcccccgc	agcccccgt	tccitcgltc	gggtcagcgg	61680
caccaacccgc	cacgtcgcc	tcgaacacggc	gcccgcctc	gagaacccgc	ccctccgccc	61740
tccgggaggg	gaccgcgtcg	cgccgcgcgc	gtactcccg	ctgggtatct	ccggcaagac	61800
gccggaaagcc	cgtccggc	aggcggggaa	cctgggttcc	catgtgcgc	agcaccgcga	61860
cctccggcgt	gaggacctcg	gttactcgct	ggccaccacc	aggtcggccc	tcggacaccg	61920
ggccgtcg	gtggcgac	cccccgacgg	attccctccgt	gctgtcgagg	cgtggagcg	61980
cggcgagacc	ccggcgtcg	tggaccgggg	cgtggccgg	gggcgcggca	cgaccgcgtt	62040
cctgttac	ggcgaggcg	cccagcggt	cgcatggc	cgccagctct	acgcggcgat	62100
ccccgcgtt	gcccgttcc	tcgacgaggc	ctgctccat	ctcgaccgc	ttacgaagca	62160
gcccctgagg	gacgtcgct	tcgctgcgc	gggcagcgc	gaggcagcgc	tcctggaccg	62220
tacccggattc	gcccgccgg	ccctgttgc	cctggagggt	gctgtgttcc	gcacccttgg	62280
gtcctgggtt	gtgacccccc	actaccctcg	cgacactcc	atcggtgagc	tcgctgcgc	62340
ccatgtggcc	ggtgtgtct	cgctgggaga	cgccaccccg	ctgggtgaccc	cgcgtggcaa	62400
cctcatggaa	cagctcccc	ccccggggc	catgctcgcc	ctgcaagctt	ccgaagccgg	62460
ggtgtctcccg	ctccgtc	gcccgcgtt	cctgggttcc	gtcgcgcgc	tcaacagccc	62520
ccgcgtccacc	gtgggttcc	gagacagcga	cgccctcgcc	gcccctcgcc	gccaggcccc	62580
cgtctcaggc	atcaaggccc	gccacctcac	tgtcagccac	gccttccact	ccccgtgtat	62640
ggaccccg	ctcgacgc	accgcgagac	cgccgagcag	ctctccctacc	accgcgcgc	62700
tatcccgtat	atctcgacc	tcaccggcc	gtccgtcacc	accgagatgt	ccgaacccgg	62760
ctactgggtc	cggtcacggc	cgaggccgt	ccgggttacc	gatgtccgtt	ccacgcgtcc	62820
gcagcacggc	accacccgc	accgtggact	cgccccgc	ggccgtcctca	ctgcccattac	62880
ccgcgaacac	ctggcgccg	acggcaccc	ggcaaggag	tccaccc	cgccgtgtat	62940
gcccggaaac	cgccggagc	cgagggtct	gaccacgc	gtgtcccg	tgttccccc	63000
gggcacccgc	gtcgtactgg	ggggcgtt	cgccgtatgt	gatgggcagg	tcgtccagct	63060
ggccacccat	gccttccag	cgccgttca	ctggccgc	gcatcactga	cccgccgc	63120
cggggcgcc	tcccgacgt	cgctgttca	cctgcgtt	gtccgttca	cgccccagga	63180
cacggcgcc	cgccgtact	gggcgtt	cgccgttgc	gacgcgttgc	ccggccagg	63240
cttcggccac	ctggcg	cgctgttca	ggcttgc	ggccgtatgt	gttccaccc	63300
gggtgtgt	ccgtgtct	ctccggcc	cgccgttgc	gatccgc	cacccgcac	63360
cgccgcac	cgccgttgc	cgctgttca	ggcttgc	ggccgtatgt	gttccaccc	63420
cttcgggt	gtgttcc	ccctgttgc	ggtggccgt	accgacgagg	aatacccga	63480
ggactccgtc	gaccccttc	catacgcc	cgtgtgggt	ctgtcggtt	cgccccagac	63540
ggagaaccc	ggccgttcc	gccttggt	cctcgaccc	gacgtacgg	cgacgcgc	63600
cgccgcgg	tgcggccgt	cgccgcgc	cctggacgc	gacgtacgg	agctggcgat	63660
gcccggaggc	gtggtccac	ctcccggt	cacccggc	acggccgc	ccaaggaccc	63720
ggaccggc	cccggccgg	tcgaccac	cgaaaccgt	ctgtatcac	gcccgcgc	63780
tggactcg	ccgtgtct	cccgccat	ggtcgtc	cacggcgt	gccacccgt	63840
gctgacgac	cgtcgccgc	cgccggc	cgccgttgc	gactgtct	acgagatcg	63900
cgaccgtt	gccgaggca	ccgtgtt	ctgcgtac	ctgtaccgg	aggcggttgc	63960
cgccctgt	gcccagggt	cgccgcgc	tccgttgc	gcccgttgc	acgcccgc	64020
cgccctgg	gacggcgt	tcccgtt	gagccggaa	cgccgtc	gggtacttgc	64080
gcccggc	gacggggcc	tgccac	tgagcttgc	aaggatcttgc	acccggccca	64140
cttcatcc	ttctcc	ccggccgtt	cctcggc	gcccgttgc	gcaactac	64200
ggccgcga	acgttcc	acggttgc	ccagcac	ggccgttgc	ggctggccgc	64260
tgtctcg	gccttgg	cgatggaa	gagccggc	atgaccggc	ggctgtac	64320
cgccagac	tgccgttgc	cgatggaa	gagccggc	atgaccggc	ggctgtac	64380
ggcgcttc	gtatggc	tcggttgc	gcccgttgc	gtgggttgc	ccgtgttgc	64440
tctcgact	ctgggttcc	ggatcggt	gaacgtacc	gcccgttgc	gcccgttgc	64500
cgagcccg	cccggttgc	cgatggaa	agggaggc	gcccgttgc	tcgcgttgc	64560
gatggcc	tgctccgc	cgaggttgc	gggcgtact	ctggac	tccgcgttgc	64620
cgccggccac	gtgttgg	atgacgttgc	gcacccc	gacccgg	gtggacttgc	64680
cgaagcggc	ttcgactcc	tgacgtac	ggagcttgc	aaccgg	ccgaggccac	64740
cggtactgg	gtccggcc	gttac	cgagtaccc	acccga	tgcttgc	64800

acacctggcg	gccgcgttgg	ccgagtcgcc	gcagtcggc	gccccgaccg	gagccgacgg	64860
accggccgag	ccgcgtggcg	tgctcttcca	gcaggggtat	gacccctggca	aggtaaccga	64920
gggcatgacc	ctgcgtcagga	gcccgtccgc	gctccgccc	acctacgaca	ccccttcgga	64980
cctcagtgaa	ctgcccgcgc	ccactcgcc	ggcccgtggc	ccccaacgtg	ccacgcgtct	65040
gtgcttcctcc	gcccattgtgg	cactcgccgg	ctcgaccagg	tactcgcc	tcgcctcg	65100
cttccgcgag	gaacgggacg	tctcggtcc	ctacgcgc	gggttcttcg	ccggggagct	65160
cctgcccacc	agcctcgaaa	cggtcatcga	cacccagg	gaaaccgtgc	ggcagcaggc	65220
cgccggacgt	ccgggtgtc	tcgtcggcgc	gtctccggc	ggctggctcg	cccatggcgc	65280
cgccgcggcgg	ctggaggcgc	ttggAACACC	accggcagcc	gtgggtctcg	tggacaccta	65340
cctgcccggac	gaccagtcc	tccggcgtga	ccaggaccgt	ttcatcgccg	gagtctcga	65400
ccggcaggac	cggttctcca	tccggagga	cgtcgc	tcccgatgg	gctggatct	65460
gcacccgttc	gacggctgga	agccccaccgc	gatctccgtc	ccggaaactgc	tggtccggc	65520
gagtggccg	ctgcccagcc	tttccggcc	cccgccgagg	gcccgcgact	ggcggacctc	65580
atggcatgt	gcacagcaca	cggtcgagg	gcccgcgat	cacttcacga	tgctggagga	65640
attcaacgac	gccacggccg	acggcg	acgttgc	ctcgacatt	actgaaaggc	65700
ctgtccatgg	atctggaaac	ccaacttctc	tcccccgc	acccatcgaa	cccgcacccg	65760
ctcaacgcgc	cattgcgttc	cgccgaccc	gttcaacgt	ccgtggctc	ggggggctg	65820
tccgtctggg	ttgtgaccc	ctacgagg	gtgcgcgc	tgctcgccg	ttccaggtcg	65880
ggcaaaaggcg	tcacgcagct	ccgcgagg	gtactgc	acgcgggtg	cgacgacgg	65940
atcagccagt	tcaccgactc	cctcaccg	cacatgc	acagcgaccc	acccgaccac	66000
acccggctgc	gccgcctgg	cggaagg	ttcaccgc	gcccgcata	acagctcgc	66060
cccaggatca	cgagatcgt	cgacaatct	ctggaccgc	tgagtcccgg	tcaggagg	66120
gacctcgtcc	ctgttctcg	cctgccc	ccgaccact	tgatctgc	actgctcgc	66180
gtgccgtcc	tcgaccgg	gtcggtc	cactgg	atgtgtgg	gtcgaccgc	66240
gaagtggccg	aactggccg	ggccggcg	gcgtatgg	cctatctgg	acagctcatc	66300
gcggacaaac	gcgcacaccc	ctgtgac	ctgctc	agctgg	agccacccg	66360
aacggcgacc	agctctccg	gacgg	gtggc	ccttctgt	gctgtccgc	66420
gggcacgaga	ccacgg	cctcatt	gcccgtac	taactctg	ccagaacccg	66480
gaccagctc	cccgttgc	ctccgac	acgttgc	ccggcgc	cgaggag	66540
atacggta	acggcccgg	cgcatgg	ctccgg	cacttgc	gttcggagg	66600
ggcgggtgt	ccatccggc	ccagcagg	gtcctgt	cgctgtc	ggcggggccgc	66660
gactccaccc	ggttcagc	cgccgac	ctcgacat	gcccgtcc	cgggggcag	66720
gtgggttgc	ggcacgg	ccacc	atcg	cgctcgcc	gctggagg	66780
gagatcg	tccggcc	gtcacc	ttcccc	tgccg	ggtccccc	66840
gaggagctg	actggcgc	cagtgt	atccgc	cggaa	gcccgtgg	66900
ctgtgacgc	catggg	gggg	ccgtc	cggtccc	tcccatacc	66960
cgccggctac	gccgacat	ggatcc	gtgc	actac	cgatctcc	67020
atgcccgaag	cagctgg	aatacgg	ttcc	cccg	ccacgg	67080
cgccgacacc	accagcgg	cccgc	ctccgc	cgtt	gtaccgg	67140
ccaccgcaaa	ccgccc	cgagcc	gggt	acaat	cgacggcc	67200
gttggtg	acgagact	ccgccc	ccgt	gtgt	gggtccacc	67260
gaggatctg	cg	cgcccc	ccgg	ccgg	gggtccacc	67320
ccggccgagc	gtgc	ccgccc	ggagac	ccaa	gggtccacc	67380
ggcggccagc	accagg	ccct	ccgt	ccgt	gggtccacc	67440
gggggaccc	aaggc	aaagg	ccgt	ccgt	gggtccacc	67500
gatgagc	gcc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67560
ggcggccgc	gtc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67620
ctccggc	tcc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67680
cgccgtc	gccc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67740
acgggtct	atgg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67800
ttcgccc	gcgg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67860
gtcgacat	ccgg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67920
ggggcgc	accag	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	67980
ccaggagcc	cccc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68040
caactcg	ccgt	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68100
ggcgaaggcc	cg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68160
gat	tctcg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68220
attcggt	atgtt	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68280
cgacgat	ttcc	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68340
ggccgagaag	gg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68400
ggccgagaag	gg	ccagg	ccgg	ccgg	gggtccacc	68460

cccggttgcac atagcgccgc tgcattccgcg cggccagccc cggccgcccgg ccactcacat	68520
tcgggttagaa gatgtccgt cctgtggcca tcgcccacgc attgttgcg ggcggccgca	68580
cggcggcctg tgtggcgcgg ctgcgtcccg ccaccaaccc gtcgcctccgc aggacgtcgc	68640
gcagcgccga agcgctcatg gcggccaccc acatggcgtg cccgtacacc gggttcaggg	68700
cggccgcggc gtcgcgcggc accacgaagc ccttcggcca gtcggccagt tcctcgtagt	68760
agcggcggcg gttgaccgtg gtgcgactgc tgtggatcg cccgatcgcc tcggcggtcg	68820
cgatgagggtc cccgatcacc gaatggcgcga gtctccgggc gaacgcacg aagccctccg	68880
gatcacgcgg cggctcgcac ccacgggtcc cggtcagcgt gacgatccac tgtccgtcct	68940
cgatcgccag cagcaccgcg ccctggcccg gctggtcgtc ctccgggtcc ggcagcacgt	69000
tcacgatggg aaagccgcgc tccgccccgg ccggcgcgcg gtaccggcgg gtggcgtagg	69060
agagcccgat gtcgatcttc acctcgccca cggcggcggc accgagccgc tggagccagg	69120
tgttcgcgcc ggatccacgg ccggtggcgt ccaccacgaa gtccgcgtcc agccggagcg	69180
attccccgga cgccccgtcc tgggcctgga ccccggtcac cccgggtggca tcgcccgtca	69240
gccccctggac gtcaacacccg ctccgcaggg ttagtgcgtc gtctccagg acgaggcgcc	69300
gcagcgtcca gtccagcgcg ggacgaccac aggtgaccat gaactggcgc cccggcatcc	69360
ttcgggccc cccctggcgt gaggcaggaga cgagccgcgt ggttacctcg gtccggcgcg	69420
cacccggcgc cagcaggcgg tggaggcgtcc cgggcaccag cgagtgcgtc gtccgtgcgc	69480
cgttcgacat caggatgtgc gagggtgggg tctgtgggtt gcctttctg acttccggc	69540
cgtccggta cttggccccc tccagcatca ctacctcgca cacaacttc gcgagcacgg	69600
atgccgttaag ggcaccagcc agaccgtgc cgagaactat tgcgcgattc accataatcca	69660
tcgtccttgc aacgtcgacg aacacgtaat taatacgccg aattcaagcc gtgatttctc	69720
cgacttagtgc cgacgggat cgcgcctcaa tactccgtt cccctcggt ctcccggtc	69780
gtgcagatgt gatgggttta tatccgttgc ctttcgtat ggtcggcaag gaaaacaatg	69840
tggtttgcgc gacgttaccg gtgtttccct ctccgggtt atccgccttcg tcgtgcgtt	69900
gattggaggt tccccgtaaat ttttcg gtaatcgcta tggcgcgcg caggcctgcg	69960
gccggcatgg tcatggccgc gggggcccg tgcaccagg tccgtccgc gtctccat	70020
gccgtctggg gcaggggccag ctggagctcg agaggtcaact ccccccggcg ggtgatgtcg	70080
agcttgcgtt acacgcgggtt cagggtctcg tccacgttc tcatcgat gaaacaacttg	70140
gccgagattt cacgggttgcgat cagacccttg gccgcgttgc cgcaactcg ggcgtcgac	70200
tcgctcagat tggcgcgcac gtccgcctcc cgaaattcgat ggcgtggacgg gacccatcc	70260
tcggggggagg gacgatggctt ggagccgatc ggctcggttgc ggacccgtcc actgcaatcg	70320
cctgcgatct gccgcgcctt atggcggatc ggcgtggcac gctgtccac gcccaggttcc	70380
tcgttaggtgg acgcgggtc agcgaggacc ttggccagg tgcagccgtt cccggctcc	70440
tgttaaccgtt cggcagccgtt gatggacgtt cttgtccgtt cggccggctc ggcgaacatc	70500
gcgcggacgc gcagactgtc accgtccgtc gccgcgccta tggcggccgt cgcgtgtcg	70560
tactcggccca gcatccgttc cggctgtcc cgtatcgat gccggagcca ggcgtggcg	70620
gagtccaccc gccaggggcag ttctggcgc gggccagac cccagcgctc cgcgaggccg	70680
ccgatgtgtt ggaagtccgg gaggcgcgagg tggggccgt tgcacggccag ggcgttagtgg	70740
ccgcggccac ggagatacgg gaggccgtt acactccgg acagcgccctc gggaaacggg	70800
cggtccagca gatggacgcgt tccttggta cttccatct cttgttgcgttgc agtcatcagg	70860
acggtcagcg ggccgcgtt cagccagggtt ctggacgtt cggcggaggcc gtcaggggac	70920
atccatgcgtt acgttcggcc tcgggtcagc ttgcctgtc tcagcgcgt atccgcgtc	70980
acggcggcgtt acggccgtt ccagccggg atacccgcg ctttcgttgc ttccaggaaa	71040
acgtcgacc acgttgcgc cagatccagg cggccgaccc gctgtggcgttgcgtc	71100
gtgaggatgtt ggcttgcgtt catgtcgacg acggccgttgc tccgcagcgttgc	71160
tccctggatat ccccccgtt gcttcccacg tccttgcgttgc aatggccag cggcccccac	71220
gcgtcgctgc gggaggtgcc atcggcgcgtt tccttccgg acagaccgtc cggcagagcg	71280
cgggatccgg cacaccaggc cggccgcgttgc ggggttgc gggggaaagaa ccacaggccac	71340
gtgttgcgcg cggccgttgc gtcgttgcgttgc gtcgttgcgttgc gggccgttgc	71400
tcccgccagca gtttccgc tccctccacg cggccggccgc tggccgttgc tggatcagc	71460
agaacggcat cggccggca gagctgggtt cccgggttgc gtcgttgcgttgc	71520
agatgggtgc gttgcgttgc acagggttgc acgcgttgc tgcgttgcgttgc	71580
cggatgtggc cccgcgttgc gggatccgg gaggccgttgc gaggccgttgc gggccgttgc	71640
ccggccgttgc cggccgttgc cggatccaaac gtcgttgcgttgc gggccgttgc cggccgttgc	71700
acatggccagg gtttgcgttgc cggccgttgc tgcgttgcgttgc gggccgttgc	71760
ccgacgcgttgc gccgttgcgttgc cggccgttgc gggccgttgc gggccgttgc	71820
ggggccgttgc tggatcaggttgc gtcgttgcgttgc accaagggttgc gtttgcgttgc	71880
accatgttgcgttgc cggccgttgc cggatccaaac gtcgttgcgttgc gggccgttgc	71940
acgcgttgcgttgc ccaacaggatc cggccgttgc tgcgttgcgttgc gggccgttgc	72000
agggacacca cccgcgttgc tggatcaggttgc acgcgttgc tgcgttgcgttgc	72060
ccgtcgccgg cggccgttgc gggccgttgc cggccgttgc tgcgttgcgttgc	72120

aacagcgccc	gcacgagcag	ggggttgccg	ccgctcagcc	ggaacacgtc	gtccaggaag	72180
gtgtcctccg	ccggccggcc	ctccaggcg	ccgaccagg	cgacgacatg	gtcccgggc	72240
atggggcgca	gcgcgatccg	gtggagat	ggctggcgca	ggagctcgca	gtggaactcc	72300
ggcccgagtg	atgtcgagg	tgcctgtacg	acgatcagca	tcagcctgct	ggaccggagc	72360
ctggcccg	tggccctccag	cagccagcg	cagctcaggc	tgtcgagatc	ctgttaggtcg	72420
tcgaggcaga	cgaccaccgg	tgaccgg	gccagg	cgagtcggcc	gcagaactcc	72480
acgaactcgg	cgttgtgtc	cgaactatc	gagctcatcc	tggaaacatt	gtcgaatcca	72540
aggtcgcggg	cgttacaccac	gaccgtcc	gaggccttca	catgctcgcc	gaaatttacc	72600
agtaattcgc	ttttcccgca	gtagggcacc	ccctccaata	ccacgg	agccctggcg	72660
atctcgatt	cgacaagcaa	ggatttcagt	agatcaagtt	ccgag	cccgaaagaga	72720
tgcatccgaa	ttgaatcccc	aatctccacc	acgaaatgag	tgc	gactccgg	72780
gcaa	atccggg	ccggccggcg	gttgg	catacg	tgccgaatc	72840
taagcgctgt	cacgcggcga	ttggggcact	acaccggca	agtaagcg	aactcaggca	72900
ggtgacgtgc	cgccggc	tcgactggac	ccgggttgc	gaacacc	cgaatgtggc	72960
cgaggactc	gttttccag	aagaccc	ggtgtcg	gagcc	ttgagcgtt	73020
ccggccactt	ctggccggcg	cccgaatcg	cacgacc	accgg	accaggatcc	73080
atccgagacc	caggcgc	gcacgatcg	gcccgg	cgtctcc	gactccaacc	73140
gcccggc	ccgttcaagg	caccg	gtgggg	tcagcc	gatcagcacc	73200
tcccgcacaa	agggggacgt	cacgcgg	gctcg	tcc	ccgtcaggac	73260
ggacaggcag	tgccggag	ccccgg	cgacgg	catgg	gacgacaagg	73320
agcgc	ccccc	atc	tgacccgg	ccagat	ctggagatca	73380
tccagagcgc	actcgacc	gtacgg	ctacgg	gccc	gctacgtca	73440
caccgaagc	gtcacgg	tcgagg	ccagcc	tagg	ccgtcaggac	73500
cgccaagacc	gacg	ctcgac	gcccgc	cg	gtgctgtcc	73560
cgccaa	cac	ggc	gac	gt	gccgc	73620
ggccgc	actc	gggt	cc	gtc	gcccac	73680
gttcaaccgc	ggcgg	gacc	cc	ac	ggacac	73740
gccgtcagcc	acgt	actggc	ggaggg	ca	ctgg	73800
aacgatgt	gcgt	cccc	gtc	tg	ctcc	73860
ggaggtgt	ggc	actccc	tcg	gg	cg	73920
tgctcgatc	gcgc	cgag	c	tg	ccat	73980
gtgagctg	aggc	gcgt	cg	gg	ccat	74040
aggacgt	ccg	acgt	gggg	cc	ccat	74100
cgcacaact	ccgg	ccgt	cc	gg	ccat	74160
tccagggg	gag	tggt	cc	gg	ccat	74220
ctcgacccaa	cc	ttcgag	ac	gg	ccat	74280
cgctgtcaag	cc	ctct	cg	gg	ccat	74340
ac	cc	tc	gt	gg	gg	74342

<210> 2
 <211> 6532
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 2
 Val Leu Ser Ala Ala Asp Asp Ala Ile Ala Ile Ile Gly Met Ser Cys
 1 5 10 15
 Arg Leu Pro Arg Ala Val Asn Pro Gln Glu Phe Trp Glu Leu Leu Arg
 20 25 30
 Asn Gly Glu Ser Gly Ile Thr Glu Val Pro Pro Gln Arg Trp Asp Ala
 35 40 45
 Asn Ser Leu Phe Asp Ala Glu Arg Ser Thr Pro Gly Thr Met Asn Thr
 50 55 60
 Arg Trp Gly Gly Phe Ile Asp Gly Val Asp Gln Phe Asp Pro Gly Phe
 65 70 75 80
 Phe Gly Ile Ser Ser Arg Glu Ala Val Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg
 85 90 95
 Leu Val Leu Glu Leu Ser Trp Glu Ala Leu Glu Asp Ala Arg Ile Val
 100 105 110
 Pro Glu Arg Leu Arg His Thr Ala Thr Gly Val Phe Val Gly Ala Ile

115	120	125
Trp Asp Asp Tyr Ala Ser Leu Met Ser Ala Arg Gly Arg Glu Ala Val		
130	135	140
Thr His His Thr Val Thr Gly Thr His Arg Ser Ile Ile Ala Asn Arg		
145	150	155
Val Ser Tyr Ala Leu Gly Leu Gln Gly Pro Ser Met Ala Val Asp Ser		
165	170	175
Gly Gln Ser Ser Ser Leu Val Ser Val His Leu Ala Cys Glu Ser Leu		
180	185	190
Arg Arg Gly Glu Ser Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Asn		
195	200	205
Leu Val Pro Glu Ser Thr Ile Gly Met Ala Lys Phe Gly Gly Leu Ser		
210	215	220
Pro Asp Gly Arg Cys Phe Thr Phe Asp Thr Arg Ala Asn Gly Tyr Val		
225	230	235
Arg Gly Glu Gly Gly Val Val Val Leu Lys Pro Leu Ala Asp Ala		
245	250	255
Ile Ala Asp Gln Asp Pro Ile Tyr Cys Val Ile Arg Gly Ser Ala Val		
260	265	270
Asn Asn Asp Gly Ser Gly Glu Asn Leu Thr Thr Pro Asn Ser Gln Ala		
275	280	285
Gln Ala Ala Val Leu Arg Glu Ala Tyr Arg Arg Ala Gly Val Asp Pro		
290	295	300
Ala Gln Val Gln Tyr Val Glu Leu His Gly Thr Gly Thr Pro Val Gly		
305	310	315
Asp Pro Ile Glu Ala Glu Ala Leu Gly Ala Val Ile Gly Ala Ala Arg		
325	330	335
Pro Pro Gly Asp Pro Leu Trp Val Gly Ser Ala Lys Thr Asn Ile Gly		
340	345	350
His Leu Glu Ala Ala Ala Gly Ile Ala Gly Leu Leu Lys Val Val Leu		
355	360	365
Ser Ile Ser His Arg Glu Leu Pro Ala Ser Leu Asn Phe Ala Thr Ala		
370	375	380
Asn Pro Arg Ile Pro Leu Asp Ser Leu Asn Leu Arg Val Gly Asp Glu		
385	390	395
Leu Thr Ser Trp Pro Ser Ala Gly Arg Pro Met Leu Ala Gly Val Ser		
405	410	415
Ala Phe Gly Met Gly Gly Thr Asn Ala His Ala Val Val Glu Gln Ser		
420	425	430
Pro Val Ala Ala Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gly Gly Thr Pro Thr Asp		
435	440	445
Gln Gly Gly Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Gly Gly Ser Val Ala Ala		
450	455	460
Val Arg Gly Gln Ala Ala Arg Leu Leu Ser His Leu Glu Gly Arg Ser		
465	470	475
Gly Leu Arg Ala Val Asp Val Gly Trp Ser Leu Ala Thr Thr Arg Ser		
485	490	495
Val Phe Pro His Arg Ala Val Val Val Ala Asp Asp Gly Gly Tyr Gly		
500	505	510
Gln Ser Leu Ala Ala Leu Ala Ala Gly Ser Val Asp Ala Gly Val Val		
515	520	525
Glu Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly		
530	535	540
Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser		
545	550	555
Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro		
565	570	575
Phe Val Gly Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Val Asp Gly Thr		
580	585	590
Trp Ser Leu Asp Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val		
595	600	605

Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala
 610 615 620
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala
 625 630 635 640
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser
 645 650 655
 Arg Ala Ile Ala Glu Ala Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile
 660 665 670
 Ala Ala Pro Ala Thr Glu Val Thr Ala Leu Ile Thr Pro Trp Gly Arg
 675 680 685
 Gln Ile Thr Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala
 690 695 700
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg
 705 710 715 720
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro
 725 730 735
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile
 740 745 750
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala
 755 760 765
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu
 770 775 780
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln
 785 790 795 800
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Thr
 805 810 815
 Ala Ile Gln Glu Thr Leu Asp Val Thr Asp Thr Ala Ala Val Ala Thr
 820 825 830
 Gly Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Ser Leu Arg Arg Phe Gln Leu Ala
 835 840 845
 Leu Ala Glu Leu Val Thr Arg Gly Leu Thr Pro His Trp Pro Ala Leu
 850 855 860
 Tyr Pro Asp Ala Arg His Thr Asp Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg
 865 870 875 880
 Glu Arg Tyr Trp Val Gly Ser Ser Ser Val Arg Asp Ala Ala Pro Ala
 885 890 895
 Pro Gln Pro Asp Pro Ala Thr Gly Arg Ala Ala Gly Pro Ala Ser Gly
 900 905 910
 Arg Ala Ala Val Asp Gly Gly Asp Gly Pro Ala Glu Leu Leu Ala Leu
 915 920 925
 Val Arg Ala His Val Ala Val Leu Gly Glu Thr Thr Pro Asp Ser
 930 935 940
 Val Asp Pro Lys Leu Thr Phe Lys Gln Leu Gly Phe Asp Ser Val Met
 945 950 955 960
 Ser Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ser Ser Ala Thr Gly Ser Ser Leu
 965 970 975
 Pro Ser Thr Val Leu Phe Asn His Pro Thr Pro Asp Arg Leu Ala Arg
 980 985 990
 His Leu Ser Ala Glu Ala Ser Ser Gln Val Glu Gly Ala His Asp Ala
 995 1000 1005
 Ala Pro Thr Gly Ala Ala Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Met Gly
 1010 1015 1020
 Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Ala Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu
 1025 1030 1035 1040
 Val Thr Ser Gly Gly Asp Ala Ile Ser Gly Phe Pro Thr Asp Arg Gly
 1045 1050 1055
 Trp Asp Leu Glu Val Met Tyr Asp Pro Asp His Arg Arg Pro Gly Thr
 1060 1065 1070
 Ser Ser Thr Arg Glu Gly Gly Phe Leu Tyr Glu Ala Gly Asp Phe Asp
 1075 1080 1085
 Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Ser Ala Met Asp Pro

1090	1095	1100	
Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Val Glu Arg Ala			
1105	1110	1115	
Gly Ile Asp Pro Leu Ser Leu His Gly Thr Arg Ala Gly Val Phe Val		1120	
1125	1130	1135	
Gly Ala Met Ala Gln Glu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu Gly Ala Asp			
1140	1145	1150	
Gly Tyr Glu Gly Phe Leu Leu Thr Gly Gly Leu Thr Ser Val Leu Ser			
1155	1160	1165	
Gly Arg Leu Ala Tyr Ser Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val			
1170	1175	1180	
Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Val His Met Ala Ala Gln			
1185	1190	1195	1200
Ala Leu Arg Gln Gly Gln Cys Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr			
1205	1210	1215	
Val Met Ser Gly Pro Gly Ile Phe Leu Glu Phe Ser Arg Gln Ser Gly			
1220	1225	1230	
Leu Ala Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Ala Gly Ala Asp Gly			
1235	1240	1245	
Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Val Leu Glu Arg Leu Ser			
1250	1255	1260	
Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser			
1265	1270	1275	1280
Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly			
1285	1290	1295	
Leu Ala Gln Glu Arg Val Ile Arg Glu Ala Leu Thr Asp Ala Gly Leu			
1300	1305	1310	
Ser Pro Ala Asp Val Asp Leu Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Thr			
1315	1320	1325	
Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln			
1330	1335	1340	
Gly Arg Pro Ala Asp Arg Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn			
1345	1350	1355	1360
Ile Gly His Ala Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Ile Lys Thr			
1365	1370	1375	
Val Met Ala Val Arg His Ala Thr Met Pro Gln Thr Leu His Val Asp			
1380	1385	1390	
Ala Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser Ser Gly Gln Val Arg Leu Leu			
1395	1400	1405	
Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Glu Ser Asp His Pro Arg Arg Ala Ala			
1410	1415	1420	
Val Ser Ser Phe Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Val Val Val Glu			
1425	1430	1435	1440
Gln Pro Pro Ala Glu Val Ser Ala Val Thr Gly Pro Ser Pro Met Ala			
1445	1450	1455	
Pro Asp Glu Ala Val Pro Ala Pro Gly Gln Pro Val Pro Trp Leu Leu			
1460	1465	1470	
Ser Gly Lys Ser Pro Glu Ala Val Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Arg			
1475	1480	1485	
Ser Tyr Leu Ala Asp Arg Pro Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ile Gly Trp			
1490	1495	1500	
Ser Leu Ala Ser Thr Arg Ser Ala Phe Glu His Arg Thr Val Val Val			
1505	1510	1515	1520
Ala Ala Asp His Gly Gln Phe Arg Glu Ala Leu Gly Ala Ala Ala			
1525	1530	1535	
Gly Ser Ala Asp Ala Arg Val Val Glu Gly Val Ala Asp Ile Asp Gly			
1540	1545	1550	
Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln Gly Ala Gln Trp Ala Gly Met			
1555	1560	1565	
Ala Gly Glu Leu Leu Asp Ser Ser Glu Val Phe Ala Ala Arg Met Ala			
1570	1575	1580	

Asp Cys Ala Arg Ala Leu Ala Pro Phe Val Gly Trp Ser Leu Gln Asp
 1585 1590 1595 1600
 Val Val Arg Gln Ala Glu Gly Ala Pro Pro Leu Asp Arg Val Asp Val
 1605 1610 1615
 Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Asp Leu Trp
 1620 1625 1630
 Arg Ala His Gly Val Glu Pro Ser Ala Val Val Gly His Ser Gln Gly
 1635 1640 1645
 Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Glu Asp Ala
 1650 1655 1660
 Ala Arg Val Val Ser Leu Arg Ser Arg Ala Ile Ala Glu Val Leu Ala
 1665 1670 1675 1680
 Gly His Gly Gly Met Leu Ser Val Thr Ala Ala Arg Glu Gln Val Glu
 1685 1690 1695
 Glu Trp Leu Leu Pro Trp Glu Gly Arg Ile Ser Leu Ala Thr Ile Asn
 1700 1705 1710
 Gly Thr Glu Ser Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Ala Glu
 1715 1720 1725
 Phe Arg Ala Trp Leu Gly Asn Arg Gln Ile Arg Ser Arg Thr Leu Pro
 1730 1735 1740
 Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala Gln Val Glu Ala Val His Gln Arg
 1745 1750 1755 1760
 Leu Leu Asp Asp Leu Ala Pro Ile Arg Pro Arg Thr Cys Arg Thr Pro
 1765 1770 1775
 Leu Leu Ser Ser Val Thr Gly Gln Trp Leu Asp Thr Ala Ser Met Asp
 1780 1785 1790
 Ala Glu Tyr Trp Tyr Gln Asn Leu Arg Arg Thr Val Glu Phe Ala Ala
 1795 1800 1805
 Ala Thr Arg Thr Leu Ala Asp Gly Gly His Arg Ile Phe Ile Glu Val
 1810 1815 1820
 Ser Ser His Pro Val Leu Val Gly Ala Ile Arg Glu Thr Leu Glu Ala
 1825 1830 1835 1840
 Val Glu Val Gln Ala Ala Val Ala Gly Ser Leu Arg Arg Asp Asp Gly
 1845 1850 1855
 Gly Leu Arg Arg Phe Arg Leu Ser Leu Ala Ala Leu Val Thr Arg Gly
 1860 1865 1870
 Leu Ala Pro Asp Trp Ser Met Leu Cys Pro Gly Val Ser Arg Thr Asp
 1875 1880 1885
 Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Ile Thr Ala Phe
 1890 1895 1900
 Ser Gly Ser Arg Ser Ala Gly Glu Leu Asn Ala Ala Asp Ser Arg Phe
 1905 1910 1915 1920
 Trp Glu Ala Val Asp Ser Glu Asp Pro Gly Arg Leu Ala Glu Val Leu
 1925 1930 1935
 Ser Leu Asp Asp Asp Ala Ser Leu Glu Pro Val Phe Leu Ala Leu Ser
 1940 1945 1950
 Ser Trp Arg Arg Arg His Arg Val Arg Ser Thr Leu Asp Asp Trp Arg
 1955 1960 1965
 Tyr Arg Val Thr Trp Gln Pro Leu Pro Gly Ala Ala Val Pro Leu Thr
 1970 1975 1980
 Ala Ala Thr Leu Gly Gly Thr Trp Leu Val Ala Val Pro His Glu Asp
 1985 1990 1995 2000
 Ala Tyr Val Ser Gln Val Leu Arg Gly Leu Gly Asp Arg Gly Ala Thr
 2005 2010 2015
 Val Ile Thr Leu Arg Ala Asp Asp Pro Arg His Gly Pro Leu Ala Glu
 2020 2025 2030
 Arg Val Arg Glu Ala Leu Ala Gly Ala Gly Glu Ile Thr Gly Val Leu
 2035 2040 2045
 Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Arg Pro His Pro Glu His Pro Val Leu
 2050 2055 2060
 Pro Met Gly Leu Ala Leu Asn Thr Ala Leu Val Arg Ala Leu Val Asp

2065	2070	2075	2080
Lys Asp Val Arg Ala Pro Leu Trp Cys Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser			
2085	2090	2095	
Val Gly Arg Ser Asp Arg Leu Gly Ser Pro Ala Gln Ala Met Val Trp			
2100	2105	2110	
Gly Leu Gly Leu Val Ala Ala Leu Glu His Pro Arg His Trp Gly Gly			
2115	2120	2125	
Leu Val Asp Leu Pro Glu Thr Val Asp Glu Arg Val Leu Asn Arg Leu			
2130	2135	2140	
Val Thr Val Ile Ser Gly Gln Arg Val His Gly Gln Gly Ala Pro Gly			
2145	2150	2155	2160
Gln Asp Gly Glu Asn Pro Gly Asp Glu Asp Gln Leu Ala Val Arg Ala			
2165	2170	2175	
Ser Gly Val Phe Ala Arg Arg Leu Ser His Ala Pro Val Ser Gly Ser			
2180	2185	2190	
Arg Asn Arg Glu Trp Thr Pro Arg Gly Thr Val Leu Val Thr Gly Gly			
2195	2200	2205	
Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gln Val Ala Arg Trp Leu Ala Arg Asn Gly			
2210	2215	2220	
Ala Glu His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Arg Asp Ala Glu Gly			
2225	2230	2235	2240
Ala Ala Glu Leu Ala Ala Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Arg Val Thr			
2245	2250	2255	
Val Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Arg Leu Leu			
2260	2265	2270	
Ala Gly Val Pro Asp Glu Leu Pro Leu Thr Ala Val Ile His Ala Ala			
2275	2280	2285	
Gly Val Val Thr Thr Ala Pro Leu Asp Ser Thr Gly Pro Glu Glu Leu			
2290	2295	2300	
Ala Glu Val Leu Ala Gly Lys Val Ala Gly Ala Ala His Leu Asp Ala			
2305	2310	2315	2320
Leu Leu Gly Asp Arg Gln Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn			
2325	2330	2335	
Ala Gly Val Trp Gly Ser Gly Gly Gln Ala Ala Tyr Ala Ala Ala Asn			
2340	2345	2350	
Ala Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Gln Gln Arg Ser Ser Met Gly Gln Thr			
2355	2360	2365	
Ala Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Gly Gly Ala Gly Met Ala Ala			
2370	2375	2380	
Glu Glu Gly Phe Lys Glu Arg Leu Arg Arg Arg Gly Ile Ile Glu Met			
2385	2390	2395	2400
Asp Pro Glu Leu Ala Val Thr Ala Leu Val Gln Ala Val Glu Ser Gly			
2405	2410	2415	
Glu Ala Ser Ile Ala Val Ala Asp Val Asp Trp Ala Arg Phe Val Pro			
2420	2425	2430	
Gly Phe Thr Ser Asn Arg Pro Ser Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Glu			
2435	2440	2445	
Val Arg Asp Ala Leu Arg Glu Ala Asp Ser Arg Pro Ala Val Asp Gln			
2450	2455	2460	
Gly Gly Ser Ala Leu Ala Thr Arg Leu Ala Gly Leu Ser Val Leu Glu			
2465	2470	2475	2480
Arg Glu Arg Val Leu Leu Asn Leu Val Arg Thr Glu Val Ala Ser Val			
2485	2490	2495	
Leu Gly His Thr Thr Ala Asp Met Val Asp Ala Arg Arg Pro Phe Arg			
2500	2505	2510	
Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Ile Ala Val Glu Phe Arg Gly Arg Leu			
2515	2520	2525	
Asn Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Ser Val Ala Phe Asp His			
2530	2535	2540	
Pro Thr Pro Ala Glu Leu Ala Gly His Leu Arg Glu Leu Phe Ala Gly			
2545	2550	2555	2560

Ser Arg Gly Asp Thr Ala Met Pro Val Ser Val Thr Thr Ala Gly Asp
 2565 2570 2575
 Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly
 2580 2585 2590
 Val Arg Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp
 2595 2600 2605
 Ala Ile Thr Asp Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp Ile Glu Ser Leu
 2610 2615 2620
 Tyr Asp Pro Asp Pro Gly Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly
 2625 2630 2635 2640
 Gly Phe Leu Asp Asp Ala Ala Ala Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile
 2645 2650 2655
 Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu
 2660 2665 2670
 Glu Met Thr Trp Glu Thr Leu Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr
 2675 2680 2685
 Leu Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala His Pro Gly
 2690 2695 2700
 Tyr Gly Glu Gly Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln
 2705 2710 2715 2720
 Leu Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Ala Ala Gly Arg Ile Ala Tyr Thr
 2725 2730 2735
 Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser
 2740 2745 2750
 Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr Gly Glu
 2755 2760 2765
 Ser Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ala Arg Pro Thr
 2770 2775 2780
 Ala Phe Thr Glu Phe Ser Arg His Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg
 2785 2790 2795 2800
 Cys Lys Ser Phe Ser Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly
 2805 2810 2815
 Ala Gly Val Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly
 2820 2825 2830
 His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Ile Asn Gln Asp Gly
 2835 2840 2845
 Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val
 2850 2855 2860
 Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Ala
 2865 2870 2875 2880
 Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Leu Gly Asp Pro Ile Glu
 2885 2890 2895
 Ala Gln Ala Leu Ile Ala Ala Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Thr Asp Arg
 2900 2905 2910
 Pro Leu Arg Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Ala Gln Ser
 2915 2920 2925
 Ala Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His
 2930 2935 2940
 Gly Leu Leu Pro Arg Thr Leu His Ala Glu Gln Pro Ser Arg His Val
 2945 2950 2955 2960
 Asp Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp
 2965 2970 2975
 Pro Asp Asn Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly
 2980 2985 2990
 Ser Gly Thr Asn Ala His Met Ile Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp
 2995 3000 3005
 Glu Pro Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly
 3010 3015 3020
 Ala Glu Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Val Leu Ser Ala
 3025 3030 3035 3040
 Arg Ser Asp Thr Ala Leu Arg Ala Gln Ala Arg Arg Leu Arg Ala Tyr

Ala Ala Ala Ala Glu Ala Gly Ser Ile Cys Asp Ile Gly Trp Ala Leu
 3045 3050 3055
 3060 3065 3070
 Ala Thr Thr Arg Ala Thr Leu Asp Asp Arg Ala Val Val Val Ala Ala
 3075 3080 3085
 Glu Arg Glu Gly Phe Leu Thr Ala Leu Asp Ala Leu Ala Glu Asp Arg
 3090 3095 3100
 Thr Ala Pro Gly Leu Val Arg Gly Ala Ala Gly Thr Gly Val Arg Ser
 3105 3110 3115 3120
 Ala Phe Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg
 3125 3130 3135
 Glu Leu Tyr Asp Thr Ser Leu Val Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val
 3140 3145 3150
 Cys Ala Gln Leu Asp Gly His Leu Asp Arg Pro Leu Leu Arg Val Leu
 3155 3160 3165
 Phe Ala Ala Glu Gly Ser Asp Asp Ala Ser Met Leu Asp Gln Thr Ala
 3170 3175 3180
 Phe Thr Gln Ala Ala Leu Phe Ala Val Glu Val Ala Leu Phe Arg Leu
 3185 3190 3195 3200
 Val Trp Ser Trp Gly Leu Arg Pro Asp Phe Leu Ile Gly His Ser Val
 3205 3210 3215
 Gly Glu Val Ala Ala Ala His Val Ser Gly Val Leu Ser Leu Ala Asp
 3220 3225 3230
 Ala Ala Thr Leu Val Val Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln Ala Leu Pro
 3235 3240 3245
 Ser Gly Gly Ala Met Val Ala Leu Gln Ala Gly Glu Glu Val Arg
 3250 3255 3260
 Leu Ser Leu Ala Gly Leu Glu Asp Val Val Gly Val Ala Ala Leu Asn
 3265 3270 3275 3280
 Gly Pro Ala Ser Thr Val Ile Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Pro
 3285 3290 3295
 Val Ala Ala His Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Lys
 3300 3305 3310
 Val Ser His Ala Phe His Ser Pro Arg Met Glu Pro Met Leu His Arg
 3315 3320 3325
 Phe His Ala Val Leu Lys Thr Leu Ser Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro
 3330 3335 3340
 Val Val Ser Asn Val Thr Gly Arg Pro Ala Glu Arg Thr Glu Leu Cys
 3345 3350 3355 3360
 Ala Ala Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg His Thr Val Arg Phe His
 3365 3370 3375
 Asp Gly Ile Arg Ala Leu Glu Ala Glu Gly Val Ser Ala Phe Leu Glu
 3380 3385 3390
 Leu Gly Pro Asp Gly Thr Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp
 3395 3400 3405
 Thr Ser Arg Pro Val Val Thr Ala Pro Val Leu Arg Arg Asp Arg Thr
 3410 3415 3420
 Asp Val Ser Ala Ala Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly
 3425 3430 3435 3440
 Val Pro Val Asp Trp Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala
 3445 3450 3455
 Val Glu Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln Arg Glu His Phe Trp Leu Asp
 3460 3465 3470
 Ser Val Thr Gly Ser Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro
 3475 3480 3485
 Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly
 3490 3495 3500
 Leu Leu Phe Thr Gly Asn Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala
 3505 3510 3515 3520
 Asp His Arg Ile Thr Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Leu
 3525 3530 3535

Glu Leu Ala Val Gln Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu
 3540 3545 3550
 Asp Leu Thr Leu Leu Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Glu Gly Ser Val
 3555 3560 3565
 Arg Val Gln Met Lys Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr
 3570 3575 3580
 Ile Glu Val Tyr Ser Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp
 3585 3590 3595 3600
 Val Leu Asn Ala Ser Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro
 3605 3610 3615
 Pro Ser Leu Thr Thr Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu
 3620 3625 3630
 Asp Gly Phe His Asp Arg Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro
 3635 3640 3645
 Thr Phe Arg Gly Leu Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe
 3650 3655 3660
 Ala Glu Ala Ala Leu Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Tyr
 3665 3670 3675 3680
 Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu
 3685 3690 3695
 Arg Glu Pro Arg Pro Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp
 3700 3705 3710
 Asn Gly Phe Ser Leu His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg
 3715 3720 3725
 Leu Ala Pro Thr Gly Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala
 3730 3735 3740
 Ile Gly Arg Pro Val Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu
 3745 3750 3755 3760
 Ser Ser Asp Leu Leu Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu
 3765 3770 3775
 Phe Arg Thr Ala Trp Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser
 3780 3785 3790
 Gly Pro Val Arg Pro Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro
 3795 3800 3805
 Leu Gly Ala Ala Asn Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys
 3810 3815 3820
 Tyr Pro Asp Leu Ala Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala
 3825 3830 3835 3840
 Val Pro Glu Ala Val Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp
 3845 3850 3855
 Ala Gly Ser Pro Ala Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu
 3860 3865 3870
 Gln Leu Leu Gln Ser Trp Leu Ser Gly Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg
 3875 3880 3885
 Leu Ile Val Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly
 3890 3895 3900
 Val Thr Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala
 3905 3910 3915 3920
 Gln Ala Glu His Pro Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg
 3925 3930 3935
 Glu Glu Ser Trp Ala Val Leu Ser Ala Ala Val Ser Asp Glu Pro
 3940 3945 3950
 Gln Leu Ala Leu Arg Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser
 3955 3960 3965
 Val Asp Val Pro Thr Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly
 3970 3975 3980
 Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly
 3985 3990 3995 4000
 Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu
 4005 4010 4015
 Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Ala Val Glu Leu Val

4020	4025	4030
Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp		
4035	4040	4045
Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Leu Leu Asp Thr Val Pro Ala		
4050	4055	4060
Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr Ala Gly Val Ile Asp Asp		
4065	4070	4075
Ala Thr Val Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ile Asp Ala Val Leu Arg		
4085	4090	4095
Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His Gln Leu Thr Ala His Leu		
4100	4105	4110
Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Leu Phe Gly		
4115	4120	4125
Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala		
4130	4135	4140
Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Asn Gly Leu Asn Ala Gln Ser Leu Ala		
4145	4150	4155
Trp Gly Leu Trp Ala Glu Ala Ser Gly Met Thr Gly His Leu Asp Ala		
4165	4170	4175
Ala Asp Leu Ala Arg Val Ala Arg Ser Gly Leu Thr Ala Met Pro Thr		
4180	4185	4190
Gly Asp Gly Leu Ala Leu Leu Asp Thr Ala Gln Arg Val Asp Glu Ala		
4195	4200	4205
Thr Leu Val Thr Ala Ala Leu Asp Thr Arg Ala Leu His Ala Arg Ala		
4210	4215	4220
Ala Asp Gly Thr Leu Pro Ala Leu Phe His Ala Leu Val Pro Val Pro		
4225	4230	4235
Arg Arg Ser Ala Thr Ser Pro Ala Ala Gln Ala Ala Gly Pro Asp Gly		
4245	4250	4255
Leu Arg Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu Arg Arg Ala Ala		
4260	4265	4270
Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val Leu Gly His Ala		
4275	4280	4285
Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Phe Lys Asp Thr Gly Phe		
4290	4295	4300
Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu His Gly Ala Thr		
4305	4310	4315
Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr Pro Thr Pro Ala		
4325	4330	4335
Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly Ser Arg Glu Asp		
4340	4345	4350
Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp Glu Pro Ile Ala		
4355	4360	4365
Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Glu Ser Pro Glu		
4370	4375	4380
Asp Leu Trp Gln Leu Val Ala Asp Gly Arg Asp Ala Ile Ser Asp Phe		
4385	4390	4395
Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Ser Leu Tyr His Pro Asp Pro		
4405	4410	4415
Asp His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Ala Gly Gly Phe Leu His Asp		
4420	4425	4430
Ala Ala Asp Phe Asp Pro Glu Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala		
4435	4440	4445
Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu		
4450	4455	4460
Ala Phe Glu His Ala Gly Val Gly Pro Ala Ser Leu Arg Gly Ser Arg		
4465	4470	4475
Thr Gly Val Phe Val Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Ala Ser Arg Ile		
4485	4490	4495
Arg His Ile Pro Glu Ser Val Glu Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ser Ala		
4500	4505	4510

Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly
 4515 4520 4525
 Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu
 4530 4535 4540
 His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu
 4545 4550 4555 4560
 Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu Phe
 4565 4570 4575
 Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala
 4580 4585 4590
 Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu
 4595 4600 4605
 Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala
 4610 4615 4620
 Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu
 4625 4630 4635 4640
 Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu
 4645 4650 4655
 Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His
 4660 4665 4670
 Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile
 4675 4680 4685
 Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly
 4690 4695 4700
 Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala
 4705 4710 4715 4720
 Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro Pro
 4725 4730 4735
 Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr Gly
 4740 4745 4750
 Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp Arg
 4755 4760 4765
 Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala
 4770 4775 4780
 His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Thr Arg Thr
 4785 4790 4795 4800
 Ser Gln Ser Ser Gln Ser Pro Gln Ala Pro Gln Thr Val Gln Ala His
 4805 4810 4815
 Arg Pro Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu Ala
 4820 4825 4830
 Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp Leu
 4835 4840 4845
 Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val His
 4850 4855 4860
 Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu Ala
 4865 4870 4875 4880
 Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val Gln
 4885 4890 4895
 Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly Gln
 4900 4905 4910
 Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser Glu
 4915 4920 4925
 Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro Phe
 4930 4935 4940
 Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr Trp
 4945 4950 4955 4960
 Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val Met
 4965 4970 4975
 Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala Ala
 4980 4985 4990
 Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly

4995 5000 5005
 Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser Gln
 5010 5015 5020
 Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile Ala
 5025 5030 5035 5040
 Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu Arg
 5045 5050 5055
 Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala Gly
 5060 5065 5070
 Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg Gly
 5075 5080 5085
 Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro His
 5090 5095 5100
 Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile Gln
 5105 5110 5115 5120
 Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala Trp
 5125 5130 5135
 Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg
 5140 5145 5150
 Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln Asp
 5155 5160 5165
 His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile Gly
 5170 5175 5180
 Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu Ser
 5185 5190 5195 5200
 Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser Leu
 5205 5210 5215
 Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala Phe
 5220 5225 5230
 Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe Gln
 5235 5240 5245
 His Glu Arg Tyr Trp Leu Glu Asp Gly Ala Pro Lys Ser Gly Asp Val
 5250 5255 5260
 Ala Ser Ala Gly Leu Gly Ser Ala Asp His Pro Leu Leu Gly Ala Ala
 5265 5270 5275 5280
 Val Pro Leu Pro Asp Ser Gly Gly Phe Leu Phe Thr Gly Gln Leu Ser
 5285 5290 5295
 Leu Arg Ser His Pro Trp Phe Ala Asp His Ala Val His Gly Thr Val
 5300 5305 5310
 Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Leu Gln Ala Gly Gly
 5315 5320 5325
 Arg Leu Gly Cys Gly Leu Leu Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala Pro Leu
 5330 5335 5340
 Val Leu Pro Glu Asn Ser Ser Val Gln Leu Gln Leu Val Val Asn Ala
 5345 5350 5355 5360
 Pro Asp Ala Gln Asp Asp Ser Gly Gly Arg Thr Phe Ser Val Tyr Ser
 5365 5370 5375
 Arg Pro Gln Asp Arg Thr Ala Asp Ala Pro Trp Val Arg His Ala Thr
 5380 5385 5390
 Gly Val Val Arg Ser Gly Gly Ala Pro Glu Pro Glu Gly Leu Thr Val
 5395 5400 5405
 Trp Pro Pro Thr Gly Ala Val Ala Val Pro Val Glu Asp Phe Tyr Gln
 5410 5415 5420
 Val Leu Gly Asp Arg Gly Tyr Asp Tyr Gly Pro Ala Phe Arg Gly Val
 5425 5430 5435 5440
 Arg Ala Ala Trp Arg His Gly Asp Val Val Tyr Ala Glu Ala Ala Leu
 5445 5450 5455
 Ala Glu Glu Gln Gln Ser Asp Ala Ala Leu Phe His Leu His Pro Ala
 5460 5465 5470
 Leu Leu Asp Ser Ala Leu His Gly Met Gly Leu Met Pro Ser Ala Ser
 5475 5480 5485

Ala Glu Gln Thr Arg Leu Pro Phe Ala Trp Arg Gly Val Thr Leu His
 5490 5495 5500
 Ala Val Gly Ala Ser Ala Leu Arg Val Ser Leu Arg Pro Ala Gly Pro
 5505 5510 5515 5520
 Asp Thr Val Glu Val Leu Leu Ala Asp Gly Ala Gly Arg Pro Val Ala
 5525 5530 5535
 Ser Ala Asp Ala Leu Val Val Arg Pro Leu Arg Gln Glu Glu Leu Ala
 5540 5545 5550
 Val Trp Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Leu Tyr Arg Val Asp Trp Pro
 5555 5560 5565
 Glu Leu Pro Glu Val Pro Leu Val Ala Pro Ala Gly Pro Trp Ala Val
 5570 5575 5580
 Leu Gly Gly Asn Ala Gly Gly Ile Leu Gly Thr Asp Gly Ser Ala Gly
 5585 5590 5595 5600
 Leu Leu Ala Gly Val Pro Ile Asp Ala Tyr Arg Asp Leu Ala Glu Leu
 5605 5610 5615
 Arg Asp Arg Thr Gly Pro Ser Ser Ala Phe Pro Ala Val Val Ala
 5620 5625 5630
 Pro Val Ala Thr Gly Thr Gly Ala Ala Pro Asp Ala Val Arg Glu Val
 5635 5640 5645
 Thr Tyr Gln Val Leu Asp Met Ile Gln Ser Trp Leu Ala Asp Asp Arg
 5650 5655 5660
 Ser Ala Ser Ser Thr Leu Leu Leu Val Thr Arg Gly Ala Val Ser Thr
 5665 5670 5675 5680
 Gly Phe Gly Asp Asp Leu Val Asp Leu Gly Gln Ala Ala Val Trp Gly
 5685 5690 5695
 Leu Val Arg Ala Ala Gln Ser Glu Asn Pro Asp Arg Phe Val Leu Leu
 5700 5705 5710
 Asp Leu Asp Gly Ser Glu Pro Val Gly Pro Leu Pro Thr Ala Ala Leu
 5715 5720 5725
 Leu Ser Gly Glu Pro Gln Leu Ala Phe Arg Glu Gly Lys Val Leu Thr
 5730 5735 5740
 Ala Arg Leu Asp Arg Val Ser Ser Asp Ala Gly Thr Leu Leu Pro Pro
 5745 5750 5755 5760
 Ala Gly Pro Asp Pro Trp Arg Leu Asp Val Thr Ser Arg Gly Thr Leu
 5765 5770 5775
 Asp Asn Leu Ala Leu Leu Ala Ala Pro Gln Val Ser Ala Pro Leu Ala
 5780 5785 5790
 Glu Gly Gln Val Arg Val Ala Val His Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg
 5795 5800 5805
 Asp Val Leu Val Ala Leu Gly Met Tyr Pro Gly Glu Gly Ser Met Gly
 5810 5815 5820
 Ser Glu Gly Ala Gly Val Val Leu Glu Val Gly Pro Gly Val Glu Arg
 5825 5830 5835 5840
 Leu Ala Pro Gly Asp Arg Val Met Gly Met Leu Ala Gly Gly Phe Phe
 5845 5850 5855
 Gly Pro Val Ala Val Thr Asp Gln Arg Met Val Thr Lys Leu Pro Asp
 5860 5865 5870
 Gly Trp Ser Phe Thr Glu Gly Ala Ser Val Pro Ile Val Phe Leu Thr
 5875 5880 5885
 Ala Tyr Tyr Gly Leu Val Asp Leu Gly Gly Leu Arg Ala Gly Gln Ser
 5890 5895 5900
 Leu Leu Val His Ala Ala Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Thr Gln
 5905 5910 5915 5920
 Leu Ala Arg His Leu Gly Ala Glu Val Phe Gly Thr Ala Ser Pro Gly
 5925 5930 5935
 Lys Trp Glu Ala Leu Arg Gly Met Gly Leu Asp Glu Glu His Ile Ala
 5940 5945 5950
 Ser Ser Arg Asp Leu Asp Phe Glu Lys Lys Phe Ser Ala Ala Thr Gly
 5955 5960 5965
 Gly Arg Gly Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Arg Glu Phe Val

5970	5975	5980	
Asp Ala Ser Leu Arg Leu Leu Pro Arg Gly Gly Arg Phe Val Glu Met			
5985	5990	5995	
Gly Lys Thr Asp Ile Arg Asp Ala Glu Ala Val Ala Ala Gly His Pro		6000	
6005	6010	6015	
Gly Val Val Tyr Arg Ala Phe Asp Leu Leu Asp Ala Ala Gly Pro Asp			
6020	6025	6030	
Arg Ile Gln Glu Met Leu Ala Glu Leu Leu Ala Leu Phe Glu Ala Gly			
6035	6040	6045	
Val Ile Glu Pro Leu Pro Leu Thr Thr Trp Asp Ile Arg Arg Ala Pro			
6050	6055	6060	
Glu Ala Leu Arg His Leu Ser Gln Ala Arg His Ile Gly Lys Met Val			
6065	6070	6075	6080
Phe Thr Leu Pro Pro Ala Pro Asp Pro Asp Gly Thr Phe Leu Ile Thr			
6085	6090	6095	
Gly Val Pro Gly Ala Leu Gly Asn Leu Val Ala Arg His Leu Val Thr			
6100	6105	6110	
Glu Gly Gly Ile Arg Asn Leu Leu Leu Val Ser Arg Arg Gly Pro Ala			
6115	6120	6125	
Ala Pro Gly Ala Glu Gly Leu Ala Thr Glu Leu Ala Gly Leu Gly Ala			
6130	6135	6140	
Thr Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gln Ala Leu Ala			
6145	6150	6155	6160
Gly Leu Leu Ala Asp Ile Pro Ala Glu His Pro Leu Thr Gly Val Val			
6165	6170	6175	
His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Ile Val Ala Ser Leu Thr Arg			
6180	6185	6190	
Glu Arg Leu Asp Ala Val Tyr Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Trp Asn			
6195	6200	6205	
Leu His Glu Leu Thr Lys Asp Ser Gly Leu Ala Ala Phe Val Leu Phe			
6210	6215	6220	
Ser Ser Ala Ala Ala Thr Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala			
6225	6230	6235	6240
Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Phe Arg Gln Ala Gln			
6245	6250	6255	
Gly Leu Ala Ala Ser Ser Leu Gly Trp Gly Phe Trp Ala Glu Ser Gly			
6260	6265	6270	
Glu Met Thr Gly His Leu Gly Ala Ser Asp Leu Ala Arg Met Ala Arg			
6275	6280	6285	
Ser Gly Ile Ala Ala Leu Thr Val Glu Gln Gly Leu Ala Leu Phe Asp			
6290	6295	6300	
Ser Ala Arg Ser Gly Val Cys Ala Ser Val Leu Pro Val Arg Leu Glu			
6305	6310	6315	6320
Leu Thr Gly Pro Gly Ala Arg Ala Gly Ser Gly Thr Val Pro Ala Leu			
6325	6330	6335	
Met Arg Gly Leu Val Arg Ala Pro Ala Arg Arg Val Val Glu Thr Thr			
6340	6345	6350	
Thr Gly Gly Ala Val Thr Gly Leu Arg Gln Arg Leu Ala Pro Leu Ser			
6355	6360	6365	
Gly Ala Asp Arg Asp Arg Ala Leu Gln Glu Leu Val Cys Ser His Ala			
6370	6375	6380	
Ala Thr Val Leu Gly His Ser Arg Ser Gly Ser Val Pro Ala Gln Arg			
6385	6390	6395	6400
Ala Phe Lys Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg			
6405	6410	6415	
Asn Arg Leu Asn Val Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val			
6420	6425	6430	
Phe Asp His Pro Thr Pro Leu Ala Met Ala Glu Gln Leu Arg Lys Glu			
6435	6440	6445	
Leu Phe Ala Asp Glu Ile Pro Val Ala Pro Gln Val Leu Glu Glu Leu			
6450	6455	6460	

Asp Arg Leu Glu Ala Ala Phe Ala Val Ser Ser Ala Gly Asp Leu Gln
 6465 6470 6475 6480
 Gln Ser Gly Ala Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Leu Arg Arg Ile Gly
 6485 6490 6495
 Thr Val Thr Pro Ala Gly Gly Asp Ala Ala Asp Gly Leu Ala Val Glu
 6500 6505 6510
 Leu Glu Thr Ala Thr His Asp Glu Ile Phe Ala Leu Ile Asp Glu Glu
 6515 6520 6525
 Val Gly Asp Val
 6530

<210> 3

<211> 7026

<212> PRT

<213> Streptomyces sp.

<400> 3
 Val Pro Lys Thr Glu Thr Glu Glu Lys Leu Phe Ser Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Thr Ser Glu Leu Gln Gln Ser Arg Arg Arg Val Ala Glu Leu
 20 25 30
 Glu Ala Ala Glu Ala Glu Pro Ile Ala Ile Val Gly Thr Ala Cys Arg
 35 40 45
 Tyr Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala
 50 55 60
 Glu Gly Gln His Ala Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp Asp
 65 70 75 80
 Leu Glu Asp Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Pro Gly Lys Ser Tyr
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Gly Phe Leu Asp Gly Ala Ala Gln Phe Asp Ala Ala
 100 105 110
 Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln
 115 120 125
 Arg Leu Leu Leu Glu Thr Thr Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly Ile
 130 135 140
 Asp Pro Thr Ser Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ala Gly Ile
 145 150 155 160
 Ser His Gln Asp Tyr Ala Ala Gly Gln Arg Pro Ser Ala Glu Val Ser
 165 170 175
 Glu Gly His Leu Met Thr Gly Thr Ala Val Ser Val Val Ser Gly Arg
 180 185 190
 Val Ala Tyr Ala Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr
 195 200 205
 Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu
 210 215 220
 Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala Val Ala Gly Gly Val Thr Val Met
 225 230 235 240
 Ala Thr Pro Gly Ala Phe Thr Arg Phe Ser Arg Glu Arg Gly Leu Ala
 245 250 255
 Pro Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Ala Asp Gly Thr Gly
 260 265 270
 Phe Ser Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala
 275 280 285
 Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val
 290 295 300
 Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser
 305 310 315 320
 Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly
 325 330 335
 Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly

Asp	Pro	Ile	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Ile	Ala	Thr	Tyr	Gly	Gln	Ala	Arg
340			345									350			
355			360									365			
Ser	Ala	Asp	Arg	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Ser	Leu	Lys	Ser	Asn	Ile	Gly
370			375								380				
His	Thr	Gln	Ala	Ala	Ala	Gly	Val	Ala	Gly	Val	Ile	Lys	Met	Ile	Gln
385			390							395			400		
Ala	Met	Gly	His	Gly	Thr	Leu	Pro	Arg	Thr	Leu	His	Val	Asn	Gln	Pro
405			410									415			
Ser	Pro	Gln	Val	Asp	Trp	Ala	Ala	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Thr	Glu
420			425								430				
Ala	Met	Pro	Trp	Pro	Glu	Gly	Asp	Arg	Pro	Arg	Arg	Ala	Gly	Ile	Ser
435			440								445				
Ser	Phe	Gly	Ile	Ser	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Val	Ile	Ile	Glu	Gln	Gly
450			455								460				
Ala	Pro	Pro	Arg	Thr	Ala	Ser	Asp	Pro	Gly	Glu	Ser	Arg	Ala	Asp	Glu
465			470							475			480		
Pro	Gly	Val	Arg	Gly	Gly	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Thr	Thr	Glu	Ser	Ala
485			490									495			
Thr	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Pro	Trp	Leu	Leu	Ser	Gly	His	Ser	Ala	Thr
500			505									510			
Ala	Leu	Arg	Ala	Gln	Ala	Asp	Arg	Leu	Lys	Ser	Tyr	Ala	Ala	Asn	Asn
515			520								525				
Thr	Gly	Ile	Arg	Pro	Ala	Asp	Ile	Gly	Phe	Ser	Leu	Val	Thr	Thr	Arg
530			535								540				
Ala	Ala	Leu	Glu	His	Arg	Ala	Val	Val	Val	Ala	Ala	Asp	His	Ala	Gly
545			550								555			560	
Phe	Thr	Ala	Gly	Leu	Asp	Ala	Leu	Ala	Glu	Gly	Arg	Thr	Ala	Pro	Gly
565			570								575				
Val	Val	Ser	Gly	Thr	Val	Val	Ala	Gly	Ala	Arg	Ser	Ala	Phe	Leu	Phe
580			585									590			
Ser	Gly	Gln	Gly	Ser	Gln	Arg	Val	Gly	Met	Gly	Arg	Glu	Leu	Gln	Gln
595			600								605				
Ala	Phe	Pro	Val	Phe	Ala	Glu	Ala	Phe	Glu	Ala	Val	Cys	Ala	Gln	Val
610			615								620				
Asp	Pro	Tyr	Leu	Glu	His	Pro	Leu	Leu	Asp	Val	Val	Leu	Ala	Ala	Pro
625			630							635			640		
Asp	Ser	Asp	Phe	Gly	Ala	Leu	Leu	His	Gln	Thr	Ala	Tyr	Thr	Gln	Pro
645			650								655				
Ala	Leu	Phe	Ala	Leu	Glu	Val	Ala	Leu	Phe	Arg	Leu	Val	Glu	Ser	Trp
660			665								670				
Gly	Val	Arg	Pro	Asp	Tyr	Val	Ala	Gly	His	Ser	Val	Gly	Glu	Ile	Ala
675			680								685				
Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Val	Phe	Ser	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Arg	Leu
690			695								700				
Val	Val	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Ala	Glu	Gly	Ala
705			710							715			720		
Met	Val	Ala	Leu	Gln	Val	Ser	Glu	Asp	Glu	Val	Leu	Pro	Ser	Leu	Thr
725			730								735				
Pro	Trp	Leu	Glu	Gln	Asp	Arg	Val	Asp	Val	Ala	Ala	Val	Asn	Gly	Ala
740			745								750				
Ala	Ser	Thr	Val	Val	Ser	Gly	Asp	Glu	Glu	Ala	Val	Leu	Ala	Val	Ala
755			760								765				
Glu	His	Trp	Gln	Ala	Arg	Gly	Arg	Lys	Val	Arg	Arg	Leu	Thr	Val	Ser
770			775								780				
His	Ala	Phe	His	Ser	Pro	Arg	Met	Asp	Pro	Met	Leu	Asp	Gln	Phe	Arg
785			790							795			800		
Val	Val	Val	Glu	Gly	Ile	Arg	Phe	Ala	Glu	Pro	Ala	Ile	Pro	Val	Val
805			810								815				
Ser	Ser	Val	Thr	Gly	Arg	Leu	Ala	Glu	Pro	Gly	Gln	Leu	Thr	Thr	Ala
820			825								830				

Asp Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala
 835 840 845
 Leu Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly
 850 855 860
 Pro Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Thr Arg Asp Phe Leu Thr Asp Thr
 865 870 875 880
 Gly Ala His Ala Ala Val Ala Pro Leu Leu Arg Arg Glu Arg Pro Glu
 885 890 895
 Ala Pro Ser Ala Leu Thr Ala Ile Ala Gly Leu His Thr His Gly Val
 900 905 910
 Ser Ile Asp Trp Arg Thr Tyr Phe Thr Ser Thr Ser Thr Ser Thr Ser
 915 920 925
 Thr Ser Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gln Ala Thr Ala Asp Thr
 930 935 940
 Pro Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln His Gln Ser Phe Trp Leu
 945 950 955 960
 Gly Pro Thr Ala Pro Val Gly Asp Val Ser Thr Ala Gly Leu Thr Ser
 965 970 975
 Pro Asp His Pro Leu Leu Ser Ala Ala Thr Thr Ala Val Asp Gly
 980 985 990
 Ser Leu Leu Leu Thr Gly Arg Leu Ser Gln Arg Ser Pro Ala Trp Ile
 995 1000 1005
 Gly Asp His Arg Ile Gly Gly Val Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Leu
 1010 1015 1020
 Val Glu Leu Val Val Arg Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Ser Arg Ile
 1025 1030 1035 1040
 Asp Glu Leu Ile Met Leu Thr Pro Leu Thr Leu Pro Glu His Gly Ala
 1045 1050 1055
 Val Arg Ile Gln Val Ala Val Gly Gly Pro Ala His Asp Gly Arg Arg
 1060 1065 1070
 Pro Val His Ile His Ser Ser Thr Ser Asp Thr Thr Gly Asp Glu Gln
 1075 1080 1085
 Trp Thr Leu Asn Ala Ser Gly Leu Leu Thr Val Glu Met Thr Asp Pro
 1090 1095 1100
 Pro Ala Asp Leu Thr Pro Trp Pro Pro Gln His Ala Thr Arg Ile Pro
 1105 1110 1115 1120
 Leu Asp Gly Leu Tyr Glu Arg Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly
 1125 1130 1135
 Pro Val Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Thr Leu Gly Asp Asp Thr
 1140 1145 1150
 Tyr Ala Glu Val Glu Ile Pro Ala Gly Asp Gln Thr Asp Thr Asp Arg
 1155 1160 1165
 Tyr Glu Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Ser Ser
 1170 1175 1180
 Leu Gln Gly Asp Glu Ala Gly Ala Gly Gln Leu Leu Pro Phe Ala Trp
 1185 1190 1195 1200
 Thr Gly Val Ser Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Lys
 1205 1210 1215
 Val Ser Arg Thr Gly Pro Asp Thr Met Ala Leu Leu Val Ala Asp Thr
 1220 1225 1230
 Glu Gly His Pro Val Ala Thr Val Asp Ser Leu Thr Val Arg Pro Met
 1235 1240 1245
 Ala Ile Asp Gln Thr Ala Arg Ser Thr Ser His Pro Asp Ala Leu Phe
 1250 1255 1260
 Thr Val Gly Leu Glu Trp Ala Gln Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Ile
 1265 1270 1275 1280
 Pro Leu Ser Asp Cys Ala Met Leu Ala Pro Asp Glu Pro Asp Leu Thr
 1285 1290 1295
 Ser Ala Pro Ala Trp Pro Gly Ser Ser Ala Gln Arg Tyr Ala Gly Leu
 1300 1305 1310
 Ala Ala Leu Ala Glu Ile Cys Gly Thr Asp Gly Pro Val Pro Ala Val

1315	1320	1325	
Val Leu Ala Pro Phe Leu Pro Gly Asp Ala Ala Pro Ala Asp Thr Ala			
1330	1335	1340	
Ala Ala Thr His Ala Thr Thr Arg Arg Ala Ala Ala Leu Ile Lys Gly			
1345	1350	1355	1360
Trp Leu Gly Asp Asp Arg Phe Thr Asp Ser Arg Leu Val Phe Val Thr			
1365	1370	1375	
Arg Gly Ala Val Ala Thr Ser Gly Arg Asp Glu Leu His Asp Leu Glu			
1380	1385	1390	
His Ser Thr Val Trp Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Thr Glu Asn Pro			
1395	1400	1405	
Gly Arg Phe Ala Leu Leu Asp Leu Asp Asp Pro Asp Thr Val Thr Glu			
1410	1415	1420	
Leu Pro Glu Ala Ile Leu Ala Asp Gln Ala Gln Leu Val Leu Arg Asp			
1425	1430	1435	1440
Gly Arg Leu Gly Asn Leu Arg Leu Ala Lys Gly Ala Ala Ile Gln Asp			
1445	1450	1455	
Pro Asp Pro Gly Trp Gly Val Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly			
1460	1465	1470	
Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His Leu Val Ala Gly His			
1475	1480	1485	
Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Cys Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro			
1490	1495	1500	
Gly Ala Val Glu Leu Val Ala Glu Leu Thr Ala Leu Gly Ala Asp Val			
1505	1510	1515	1520
Thr Val Ala Ala Cys Asp Ala Ala Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Leu			
1525	1530	1535	
Leu Asp Thr Val Pro Ala Thr His Pro Leu Thr Gly Val Val His Thr			
1540	1545	1550	
Ala Gly Val Ile Asp Asp Ala Thr Val Thr Thr Leu Thr Pro Glu Arg			
1555	1560	1565	
Ile Asp Ala Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Ala Ala Leu Asn Leu His			
1570	1575	1580	
Gln Leu Thr Ala His Leu Gly Leu Thr Arg Phe Val Leu Phe Ser Ser			
1585	1590	1595	1600
Ala Ala Gly Leu Phe Gly Gly Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala			
1605	1610	1615	
Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Leu Arg Lys Arg Gln Gly Leu			
1620	1625	1630	
Pro Gly Val Ser Leu Ala Trp Gly Ala Trp Val Gln Asp Gly Gly Met			
1635	1640	1645	
Thr Ala Thr Leu Asp Ala Gly Asp Val Glu Arg Met Ala Arg Gly Gly			
1650	1655	1660	
Val Leu Pro Leu Ser His Glu Gln Gly Leu Asn Leu Phe Asp Leu Ala			
1665	1670	1675	1680
Val Ala Gly Ser Glu Pro Leu Val Ala Pro Met Arg Leu Asp Thr Thr			
1685	1690	1695	
Ala Leu Arg Glu Ser Gly Ala Thr Val Pro Glu Met Leu Arg Gly Leu			
1700	1705	1710	
Val Arg Glu Arg Ser Arg Arg Arg Val Gly Pro Ser His Thr Thr Ser			
1715	1720	1725	
Ala Ala Met Ala Leu Glu Gln Arg Leu Ser Gly Leu Val Glu Gly Glu			
1730	1735	1740	
Arg Arg Ala Ala Leu Leu Asp Leu Val Cys Gly His Val Ala Arg Val			
1745	1750	1755	1760
Leu Gly His Ala Asp Pro Ser Ser Ile Glu Glu Thr Arg Pro Phe Lys			
1765	1770	1775	
Asp Thr Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Val Leu			
1780	1785	1790	
His Gly Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp Tyr			
1795	1800	1805	

Pro Thr Pro Ala Ala Leu Thr Asp His Leu Tyr Asp Glu Leu Leu Gly
 1810 1815 1820
 Ser Arg Glu Asp Ala Val Leu Ala Pro Ile Thr Arg Ala Ala Tyr Asp
 1825 1830 1835 1840
 Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val
 1845 1850 1855
 Cys Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Arg Asp Thr
 1860 1865 1870
 Ile Thr Asp Phe Pro Asp Asp Arg Gly Trp Asp Ile Asp Ala Leu Tyr
 1875 1880 1885
 Asp Pro Asp Pro Gly His Pro Gly Thr Ser Tyr Thr Arg Arg Gly Gly
 1890 1895 1900
 Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Pro Ala Phe Phe Arg Ile Ser
 1905 1910 1915 1920
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu
 1925 1930 1935
 Met Thr Trp Glu Met Phe Glu Arg Ala Leu Ile Asp Pro Thr Thr Leu
 1940 1945 1950
 Lys Gly Ser Gln Ala Gly Val Phe Ile Gly Thr Ala Gly Pro Gly Tyr
 1955 1960 1965
 Gly Gly Arg Ile His His Glu Ser Gln Gly Val Glu Gly Gln Gln Leu
 1970 1975 1980
 Phe Gly Gly Ser Ala Ala Val Thr Ser Gly Arg Ile Ser Tyr Thr Phe
 1985 1990 1995 2000
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Met Thr Val Asp Thr Met Cys Ser Ser Ser
 2005 2010 2015
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser
 2020 2025 2030
 Ser Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr Val Met Ser Arg Pro Ala Ala
 2035 2040 2045
 Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg Cys
 2050 2055 2060
 Lys Ser Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Ala
 2065 2070 2075 2080
 Gly Val Leu Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His
 2085 2090 2095
 Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala
 2100 2105 2110
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile
 2115 2120 2125
 Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Ser Leu Ser Pro Ala Asp Val Asp Ala
 2130 2135 2140
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Pro Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala
 2145 2150 2155 2160
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Ala Asp Arg Pro
 2165 2170 2175
 Leu Arg Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Ala His Ala Gln Ala Ala
 2180 2185 2190
 Ala Ala Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Ile Arg His Gly
 2195 2200 2205
 Leu Leu Pro Lys Thr Leu His Val Glu Gln Pro Ser Arg His Val Asp
 2210 2215 2220
 Trp Ser Ala Gly Ser Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro
 2225 2230 2235 2240
 Glu Thr Asp Gln Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ala Phe Gly Gly Ser
 2245 2250 2255
 Gly Thr Asn Ala His Met Ile Ile Glu Gln Ala Pro Ala Pro Asp Glu
 2260 2265 2270
 Glu His Thr Asp Gly Thr Ser Arg Thr Ser Gly Glu Ser Gly Ala Glu
 2275 2280 2285
 Gln Ala Arg Pro Leu Pro Met Val Pro Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr

2290 2295 2300
 Ser Gln Ala Leu Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg
 2305 2310 2315 2320
 Ala Asn Pro Asp Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr
 2325 2330 2335
 Thr Arg Ser Val His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg
 2340 2345 2350
 Asp Glu Ala Leu Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala
 2355 2360 2365
 Pro His Leu Val Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe
 2370 2375 2380
 Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu
 2385 2390 2395 2400
 Leu Asp Gly Ser Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg
 2405 2410 2415
 Ala Leu Glu Pro Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln
 2420 2425 2430
 Thr Asp Gly Thr Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val
 2435 2440 2445
 Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly
 2450 2455 2460
 Val Glu Pro Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala
 2465 2470 2475 2480
 Ala Cys Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val
 2485 2490 2495
 Ala Leu Arg Ser Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly
 2500 2505 2510
 Met Leu Ser Ile Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala
 2515 2520 2525
 Arg Trp Asn Glu Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser
 2530 2535 2540
 Val Val Val Ala Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu
 2545 2550 2555 2560
 Leu Glu Thr Arg Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala
 2565 2570 2575
 Ser His Thr Pro His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp
 2580 2585 2590
 Leu Ala Val Ile Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr
 2595 2600 2605
 Val Thr Gly Ala Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp
 2610 2615 2620
 Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr
 2625 2630 2635 2640
 Leu Leu Asp Gln Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro
 2645 2650 2655
 Val Leu Ser Ala Met Val Arg Asp Cys Leu Asp Thr Ser Arg Pro Val
 2660 2665 2670
 Val Thr Ala Pro Thr Leu Arg Arg Asp Arg Thr Asp Ala Thr Ala Ala
 2675 2680 2685
 Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His Gly His Gly Val Pro Val Asp Trp
 2690 2695 2700
 Ala Ser Leu Phe Ala Gly Ser Thr Ala Arg Ala Val His Leu Pro Thr
 2705 2710 2715 2720
 Tyr Pro Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu Asp Ser Gly Thr Gly Ser
 2725 2730 2735
 Ser Asp Met Ser Thr Ala Gly Leu Ala Ser Pro Asp His Pro Leu Leu
 2740 2745 2750
 Gly Ala Val Thr Thr Val Ala Gly Glu Asp Gly His Leu Phe Thr Gly
 2755 2760 2765
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Pro Trp Leu Ala Asp His Gln Ile Thr
 2770 2775 2780

Gly Ser Val Leu Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg
 2785 2790 2795 2800
 Ala Gly Asp Gln Ala Gly Cys Gly Arg Val Glu Glu Leu Thr Leu Leu
 2805 2810 2815
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Glu Gly Ser Val Arg Val Gln Met Lys
 2820 2825 2830
 Val Gly Glu Pro Asp Ala Thr Gly Arg Arg Thr Ile Glu Val Tyr Ser
 2835 2840 2845
 Ser Asp Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Trp Val Leu Asn Ala Ser
 2850 2855 2860
 Gly Met Leu Ala Gly Glu Pro Val Glu Ala Pro Pro Ser Leu Thr Thr
 2865 2870 2875 2880
 Trp Pro Pro Glu Gly Ala Val Pro Val Pro Leu Asp Gly Phe His Asp
 2885 2890 2895
 Arg Leu Ala Ala Arg Gly Phe Gly Tyr Gly Pro Thr Phe Arg Gly Leu
 2900 2905 2910
 Ser Ala Ala Trp Ser Arg Gly Asp Glu Ile Phe Ala Glu Ala Ala Leu
 2915 2920 2925
 Pro Ser Gly His Arg Gln Asp Ala Ala Arg Phe Gly Leu His Pro Ala
 2930 2935 2940
 Leu Leu Asp Ala Ala Leu His Ala Met Glu Leu Arg Glu Pro Arg Pro
 2945 2950 2955 2960
 Ala Gly Asp Gly Val Arg Leu Pro Phe Ala Trp Asn Gly Phe Ser Leu
 2965 2970 2975
 His Ala Ser Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Arg Leu Ala Pro Thr Gly
 2980 2985 2990
 Ala Asp Ala Leu Ser Val Thr Leu Ala Asp Ala Ile Gly Arg Pro Val
 2995 3000 3005
 Ala Ser Ala Arg Ser Leu Ala Leu Arg Glu Leu Ser Ser Asp Leu Leu
 3010 3015 3020
 Arg Pro Ala Ser Val Ser Tyr Gly Asp Ser Leu Phe Arg Thr Ala Trp
 3025 3030 3035 3040
 Ile Pro Ala Leu Val Gly Pro Glu Ala Glu Ser Gly Pro Gly Arg Pro
 3045 3050 3055
 Ser Ala Gly Trp Ala Val Leu Gly Pro Asp Pro Leu Gly Ala Ala Asn
 3060 3065 3070
 Ala Leu Asn Leu Thr Gly Thr Ser Cys Ser Cys Tyr Pro Asp Leu Ala
 3075 3080 3085
 Ala Leu Ile Ala Ala Val Asp Gly Gly Ala Ala Val Pro Glu Ala Val
 3090 3095 3100
 Leu Ala Pro Tyr Ala Ala Glu Pro Ala Pro Asp Ala Gly Ser Pro Ala
 3105 3110 3115 3120
 Asp Ala Val Arg Ala Ser Thr Gly Arg Ala Leu Gln Leu Leu Gln Ser
 3125 3130 3135
 Trp Leu Ser Glu Asp Arg Leu Glu Arg Ser Arg Leu Ile Val Leu Thr
 3140 3145 3150
 Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Thr Asp Glu Gly Val Thr Asp Leu Val
 3155 3160 3165
 Ser Ala Ser Val Arg Gly Leu Val Arg Ser Ala Gln Ala Glu His Pro
 3170 3175 3180
 Gly Arg Phe Ser Leu Val Asp Ile Asp Asp Arg Glu Glu Ser Trp Ala
 3185 3190 3195 3200
 Val Leu Ser Ala Ala Ala Val Ser Gly Glu Pro Gln Val Ala Leu Arg
 3205 3210 3215
 Cys Gly Gln Met Lys Val Pro Arg Leu Gly Ser Val Asp Val Pro Thr
 3220 3225 3230
 Thr Gly Met Pro Glu Met Pro Asp Val Trp Gly Val Asp Gly Thr Val
 3235 3240 3245
 Leu Ile Thr Gly Gly Thr Gly Val Leu Gly Gly Leu Val Ala Arg His
 3250 3255 3260
 Leu Val Ala Gly His Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu Cys Ser Arg Arg

3265	3270	3275	3280
Gly Pro Asp Ala Pro	Gly Ala Val Glu	Leu Val Ala Glu	Leu Thr Ala
3285	3290	3295	
Leu Gly Ala Asp Val	Thr Val Ala Ala	Cys Asp Ala Ala	Asp Arg Asp
3300	3305	3310	
Ala Leu Ala Ala	Leu Leu Asp Thr	Val Pro Ala Thr	His Pro Leu Thr
3315	3320	3325	
Gly Val Val His Thr	Ala Gly Val Ile	Asp Asp Ala	Thr Val Thr Thr
3330	3335	3340	
Leu Thr Pro Glu Arg	Ile Asp Ala Val	Leu Arg Pro	Lys Val Asp Ala
3345	3350	3355	3360
Ala Leu Asn Leu His	Gln Leu Thr Ala	His Leu Gly	Leu Thr Arg Phe
3365	3370	3375	
Val Leu Phe Ser Ser	Ala Ala Gly	Leu Phe Gly	Gly Ala Gly Gln Gly
3380	3385	3390	
Asn Tyr Ala Ala Ala	Asn Ala Phe	Leu Asp Ala	Leu Ala Gln His Arg
3395	3400	3405	
Arg Ala Asn Gly	Leu Asn Ala Gln	Ser Leu Ala	Trp Gly Leu Trp Ala
3410	3415	3420	
Glu Ala Ser Gly	Met Thr Gly	His Leu Asp Ala	Ala Asp Leu Ala Arg
3425	3430	3435	3440
Met Gly Arg Ser Gly	Leu Thr Ala Met	Pro Thr Gly	Asp Gly Leu Ala
3445	3450	3455	
Leu Leu Asp Thr Ala	Gln Arg Val	Asp Glu Ala	Thr Leu Val Thr Ala
3460	3465	3470	
Ala Leu Asp Thr Arg	Ala Leu His	Ala Arg Ala	Asp Gly Thr Leu
3475	3480	3485	
Pro Ala Leu Phe His	Ala Leu Val	Pro Val Pro	Arg Arg Ser Ala Thr
3490	3495	3500	
Ser Pro Ala Ala Gln	Ala Ala Gly	Pro Asp Gly	Leu Arg Gln Arg Leu
3505	3510	3515	3520
Ser Gly Leu Val Val	Gly Glu Arg	Arg Ala Ala	Leu Leu Asp Leu Val
3525	3530	3535	
Cys Gly His Val Ala	Arg Val Leu	Gly His Ala Asp	Pro Ser Ser Ile
3540	3545	3550	
Glu Glu Asn Lys Gly	Phe Lys Asp Thr	Gly Phe Asp	Ser Leu Ser Ala
3555	3560	3565	
Val Glu Phe Arg Asn	Arg Leu His	Gly Ala Thr	Gly Leu Arg Leu Pro
3570	3575	3580	
Ala Thr Leu Val Phe	Asp Tyr Pro	Thr Pro Ala	Ala Leu Thr Asp His
3585	3590	3595	3600
Leu Tyr Asp Glu Leu	Leu Gly Ser	Arg Glu Asp	Ala Val Leu Ala Pro
3605	3610	3615	
Ile Thr Arg Ala Ala	Tyr Asp Pro	Val Asp Phe	Asp Tyr Pro Thr Pro
3620	3625	3630	
Ala Ala Leu Thr Asp	His Leu Tyr	Asp Glu Leu	Leu Gly Ser Arg Glu
3635	3640	3645	
Asp Ala Val Leu Ala	Pro Ile	Thr Arg Ala	Ala Tyr Asp Glu Pro Ile
3650	3655	3660	
Ala Ile Val Gly Met	Ala Cys Arg	Tyr Pro Gly	Gly Val Glu Ser Pro
3665	3670	3675	3680
Glu Asp Leu Trp Gln	Leu Val Ala Asp	Gly Arg Asp	Ala Ile Ser Asp
3685	3690	3695	
Phe Pro Ala Asp Arg	Gly Trp Asn Val	Glu Ser Leu	Tyr His Pro Asp
3700	3705	3710	
Pro Asp His Pro	Gly Thr Ser	Tyr Thr Arg	Ala Gly Gly Phe Leu His
3715	3720	3725	
Asp Ala Ala Asp Phe	Asp Pro Glu	Phe Phe Gly	Ile Ser Pro Arg Glu
3730	3735	3740	
Ala Leu Ala Thr Asp	Pro Gln Gln	Arg Leu	Leu Glu Thr Ser Trp
3745	3750	3755	3760

Glu Ala Met Glu Arg Ala Gly Ile Asn Pro Ser Thr Leu Lys Gly Thr
 3765 3770 3775
 Pro Thr Gly Val Phe Leu Gly Val Met Tyr Asn Asp Tyr Gly Thr Ala
 3780 3785 3790
 Met Gln Gln Ala Ala Glu Val Phe Glu Gly His Met Ala Ser Gly Ser
 3795 3800 3805
 Ala Gly Ser Val Ala Ser Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu
 3810 3815 3820
 Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala
 3825 3830 3835 3840
 Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys Thr Leu Ala
 3845 3850 3855
 Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ser Thr Pro Ala Thr Phe Val Glu
 3860 3865 3870
 Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe
 3875 3880 3885
 Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu
 3890 3895 3900
 Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu
 3905 3910 3915 3920
 Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly
 3925 3930 3935
 Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Gln Gln Ala
 3940 3945 3950
 Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala Val Glu Ala
 3955 3960 3965
 His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu
 3970 3975 3980
 Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu
 3985 3990 3995 4000
 Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val
 4005 4010 4015
 Ala Gly Val Ile Lys Met Val Gln Ala Met Gln His Gly Thr Leu Pro
 4020 4025 4030
 Pro Thr Leu His Ile Asp Gln Pro Thr Gly Gln Val Asp Trp Ala Thr
 4035 4040 4045
 Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro Trp Pro Asp Ser Asp
 4050 4055 4060
 Arg Pro Arg Arg Val Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn
 4065 4070 4075 4080
 Ala His Val Ile Ile Glu His Thr Pro His Thr Pro His Thr Arg
 4085 4090 4095
 Thr Cys Pro Ile Leu Pro Ile Pro Pro Gly Pro Ala Asp Cys Ala Gly
 4100 4105 4110
 Pro Ser Ala Gly Ala Trp Leu Leu Ser Ala Lys Thr Ser Gln Ala Leu
 4115 4120 4125
 Ala Ala Gln Ala Arg Arg Leu Ser Ala His Leu Arg Ala Asn Pro Asp
 4130 4135 4140
 Leu Arg Ser Ala Asp Val Ala His Ser Leu Leu Thr Thr Arg Ser Val
 4145 4150 4155 4160
 His Ala Glu Arg Ala Val Phe Ile Ala Gly Asp Arg Asp Glu Ala Leu
 4165 4170 4175
 Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Asp Gly Thr Pro Ala Pro His Leu Val
 4180 4185 4190
 Gln Gly Leu Ala Asp Val Ser Gly Lys Thr Val Phe Val Phe Pro Gly
 4195 4200 4205
 Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Ala Val Glu Leu Leu Asp Gly Ser
 4210 4215 4220
 Glu Val Phe Ala Glu His Met Ala Ala Cys Ala Arg Ala Leu Glu Pro
 4225 4230 4235 4240
 Phe Val Asp Trp Ser Leu Glu Asp Val Leu Arg Gln Thr Asp Gly Thr

4245 4250 4255
 Trp Pro Leu Glu Arg Val Glu Val Val Gln Pro Val Leu Trp Ala Val
 4260 4265 4270
 Met Val Ser Leu Ala Gly Leu Trp Gln Ala His Gly Val Glu Pro Ala
 4275 4280 4285
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Cys Val Ala
 4290 4295 4300
 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser
 4305 4310 4315 4320
 Gln Ala Ile Ala Glu Thr Leu Ala Gly His Gly Gly Met Leu Ser Ile
 4325 4330 4335
 Ala Ala Pro Ala Thr Asp Ile Ala Pro Leu Ile Ala Arg Trp Asn Glu
 4340 4345 4350
 Arg Ile Ser Ile Ala Thr Val Asn Gly Pro His Ser Val Val Val Ala
 4355 4360 4365
 Gly Asp Pro Asp Ala Leu Glu Ala Leu Arg Gly Glu Leu Glu Thr Arg
 4370 4375 4380
 Gly Leu Arg Asn Arg Arg Ile Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Thr Pro
 4385 4390 4395 4400
 His Val Glu Ala Ile Arg Glu Arg Leu Leu Ala Asp Leu Ala Val Ile
 4405 4410 4415
 Gln Pro Arg Ala Ala Ser Ile Pro Val Leu Ser Thr Val Thr Gly Ala
 4420 4425 4430
 Trp Leu Asp Thr Thr Val Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu
 4435 4440 4445
 Arg Gln Thr Val Glu Phe Glu Ala Ala Thr Arg Thr Leu Leu Asp Gln
 4450 4455 4460
 Asp His Arg Tyr Phe Val Glu Ile Ser Pro His Pro Val Leu Thr Ile
 4465 4470 4475 4480
 Gly Leu Gln Gln Thr Ile Glu Glu Thr Thr Ala Pro Ala Arg Thr Leu
 4485 4490 4495
 Ser Thr Leu Arg Arg Asn Glu Gly Thr Leu Arg His Leu Phe Thr Ser
 4500 4505 4510
 Leu Ala Gln Ala His Ala His Gly Leu Thr Ile Asp Trp Thr Pro Ala
 4515 4520 4525
 Phe Thr His Thr Glu Pro Arg Thr Thr Pro Leu Pro Thr Tyr Pro Phe
 4530 4535 4540
 Gln His Glu Arg Tyr Trp Leu Asp Thr Ala Glu Pro Pro Val Gly Gln
 4545 4550 4555 4560
 Gly Ala Gly Thr Asp Thr Val Glu Ser Gly Phe Trp Asp Ala Val Glu
 4565 4570 4575
 Gly Glu Glu Trp Gln Thr Leu Ala Asp Thr Leu Gly Val Thr Ala Asp
 4580 4585 4590
 Ala Pro Phe Asp Ser Val Met Ser Ala Leu Ser Ser Trp Arg Leu Arg
 4595 4600 4605
 Gln Arg Glu Gln Ser Leu Val Asp Gly Trp Arg Tyr Arg Ile Glu Trp
 4610 4615 4620
 Lys Pro Phe Arg Ala Pro Val Ser Ala Pro Asp Ser Val Ser Gly Thr
 4625 4630 4635 4640
 Trp Trp Val Val Val Pro Ala His Ala Gly Asp Ala Asp Arg Glu Arg
 4645 4650 4655
 Ala Gln Ala Val Arg Gly Thr Leu Glu Ser Ser Gly Arg Ala Arg Thr
 4660 4665 4670
 Ile Leu Val Ala Val Asp Pro Ala Ala Asp Asp Arg Gly Ser Leu Glu
 4675 4680 4685
 Leu Lys Leu Arg Asp Ala Ala Thr Glu Ala Gly Pro Pro Ala Gly Val
 4690 4695 4700
 Leu Ser Leu Leu Ala Thr Asp Glu Arg Pro Leu Pro Gly His Asp Val
 4705 4710 4715 4720
 Val Pro Gly Gly Leu Ala Ala Asn Leu Ala Leu Val Gln Ala Leu Gly
 4725 4730 4735

Asp Ala Gln Ile Asp Ala Pro Leu Trp Val Gly Thr Cys Gly Ala Val
 4740 4745 4750
 Ser Ala Gly Arg Ser Asp Arg Leu Ala Asn Pro Gly Gln Ala Ala Val
 4755 4760 4765
 Trp Gly Leu Gly Arg Val Val Ala Leu Glu His Pro Glu Arg Trp Gly
 4770 4775 4780
 Gly Leu Ile Asp Leu Pro Val Val Leu Asp Pro Arg Ala Val Glu Arg
 4785 4790 4795 4800
 Leu Val Thr Val Leu Ala Ala Ser Gly Glu Glu Asp Gln Leu Ala Val
 4805 4810 4815
 Arg Ala Ser Gly Val Leu Val Arg Arg Leu Val Arg Val Pro Ala Arg
 4820 4825 4830
 Gln Val Pro Asp Gly Val Gln Trp Lys Pro Glu Gly Thr Val Leu Val
 4835 4840 4845
 Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Gly Ala Glu Val Ala Arg Trp Leu Ala
 4850 4855 4860
 His Gly Gly Ala Glu His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Gly Ser
 4865 4870 4875 4880
 Ala Pro Gly Ala Ala Glu Leu Thr Asp Glu Leu Leu Ala Leu Gly Thr
 4885 4890 4895
 Glu Val Thr Leu Ala Ala Cys Asp Met Ala Asp Arg Asp Ala Val Ala
 4900 4905 4910
 Ala Leu Leu Ala Glu His Ala Pro Ser Ser Val Val His Thr Ala Gly
 4915 4920 4925
 Val Leu Asp Asp Gly Val Leu Asp Ser Leu Asp Arg Gly Arg Leu Glu
 4930 4935 4940
 Ser Val Leu Leu Pro Lys Val Ala Ala Ala Arg His Leu His Glu Leu
 4945 4950 4955 4960
 Thr Lys Asp Ala Asn Val Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala
 4965 4970 4975
 Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala Ala Asn Ala
 4980 4985 4990
 Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Asp Gly Leu Val Ala
 4995 5000 5005
 His Ser Ile Ala Trp Gly Ala Trp Asp Gly Gly Leu Ala Val Gly
 5010 5015 5020
 Asp Ser Val Val Glu Glu Arg Leu Arg His Gly Gly Val Val Pro Met
 5025 5030 5035 5040
 Arg Pro Gln Leu Ala Ile Thr Ala Leu Gln Gln Thr Leu Asp Arg Ala
 5045 5050 5055
 Glu Thr Ala Val Val Ile Ala Asp Val Asp Trp Pro Arg Tyr Leu Thr
 5060 5065 5070
 Ala Val Thr Pro Arg Pro Trp Leu Ala Asp Leu Pro Glu Val Ala Gln
 5075 5080 5085
 Ala Leu Asn Ala Asp Asp Ala Ala Gly Ala Pro Cys Gly Thr Ala Gly
 5090 5095 5100
 Gln Gly Ser Ser Pro Leu Ala Glu Arg Leu Ser Gly Arg Pro Ala Pro
 5105 5110 5115 5120
 Glu Gln Arg Arg Leu Val Leu Asp Leu Val Arg Thr Asn Val Ala Ala
 5125 5130 5135
 Val Leu Gly His Ala Gly Ala Glu Ser Ile Glu Ser Gly Arg Ala Phe
 5140 5145 5150
 Arg Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg
 5155 5160 5165
 Leu Ala Ala Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Thr Thr Leu Val Phe Asp
 5170 5175 5180
 Tyr Pro Ser Ala Ala Val Leu Ala Asp His Leu Tyr Ala Gln Ala Ile
 5185 5190 5195 5200
 Gly Ser Asp Glu Gly Pro Val Ala Asp Leu Ser Ser Gly Ala Asp Pro
 5205 5210 5215
 Ala Ala Gly Pro Asp Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Ser Cys

5220	5225	5230	
Arg Phe Pro Gly Gly Val Ser Ser Pro Glu Glu Leu Trp Gln Leu Leu			
5235	5240	5245	
Leu Ala Gly Glu Asp Thr Ile Thr Gly Phe Pro Asp Asp Arg Asp Trp			
5250	5255	5260	
Asp Val Asp Ala Leu Tyr Asp Pro Asp Pro His Pro Gly Thr Thr			
5265	5270	5275	5280
Tyr Ser Arg Ser Gly Ala Phe Leu Ser Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala			
5285	5290	5295	
Thr Leu Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln			
5300	5305	5310	
Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ala Trp Glu Val Phe Glu Arg Ala Gly			
5315	5320	5325	
Ile Asp Pro Thr Ser Val Arg Gly Ser Arg Ala Gly Val Phe Val Gly			
5330	5335	5340	
Thr Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Arg His Val Pro Gln Glu Pro Ile Gly			
5345	5350	5355	5360
Val Glu Gly Tyr Leu Leu Ala Gly Asn Ala Ala Ser Val Ile Ser Gly			
5365	5370	5375	
Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp			
5380	5385	5390	
Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Gln Ala			
5395	5400	5405	
Leu Arg Asn Gly Glu Cys Ser Ile Ala Leu Ala Gly Gly Val Ser Val			
5410	5415	5420	
Met Ser Thr Pro Ala Ala Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu			
5425	5430	5435	5440
Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr			
5445	5450	5455	
Gly Trp Gly Glu Val Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp			
5460	5465	5470	
Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Ser Ala			
5475	5480	5485	
Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro			
5490	5495	5500	
Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Val Asp Ala Ala Leu Thr			
5505	5510	5515	5520
Gly Ser Asp Ile Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu			
5525	5530	5535	
Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp			
5540	5545	5550	
Arg Pro Ala Asn Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile			
5555	5560	5565	
Ala His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Val			
5570	5575	5580	
Gln Ala Ile Arg His Gly Val Leu Pro Lys Thr Leu His Val Asp Arg			
5585	5590	5595	5600
Pro Thr Ser His Val Asp Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr			
5605	5610	5615	
Glu Ala Met Pro Trp Pro Glu Thr Asp Arg Pro Arg Arg Ala Gly Ile			
5620	5625	5630	
Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Thr Ile Val Glu Gln			
5635	5640	5645	
Ala Pro Ala Ala Glu Asp Glu Pro Glu Thr Gly Pro Pro Ala Asp Ala			
5650	5655	5660	
Pro Pro Thr Val Val Pro Trp Val Leu Ser Ala Ala Thr Glu Asp Ala			
5665	5670	5675	5680
Leu Arg Glu Gln Ala Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Leu Asp Glu Arg Pro			
5685	5690	5695	
Glu Pro Ser Pro Ala Asp Ile Gly Ser Ser Leu Val Thr Thr Arg Ala			
5700	5705	5710	

Ala Leu Asp His Arg Ala Val Val Leu Gly Glu Asp Arg Asp Ala Leu
 5715 5720 5725
 Arg Ala Gly Leu Val Leu Leu Ala Asn Gly Lys Ser Gly Pro Ala Val
 5730 5735 5740
 Val Arg Gly Leu Ala Arg Pro Gly Gln Lys Val Ala Phe Leu Phe Thr
 5745 5750 5755 5760
 Gly Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly Arg Glu Leu His Arg His
 5765 5770 5775
 Leu Pro Val Phe Arg Gln Phe Phe Asp Glu Ala Cys Ala Ala Leu Asp
 5780 5785 5790
 Ala His Leu Pro Val Pro Ile Ala Ala Ala Leu Phe Ala Gln Ala Asp
 5795 5800 5805
 Gly Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Thr Glu Phe Ala Gln Pro Ala
 5810 5815 5820
 Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Cys Arg Thr Leu Glu Phe Cys Gly
 5825 5830 5835 5840
 Val Arg Pro Val Tyr Val Ala Gly His Ser Val Gly Glu Ile Ala Ala
 5845 5850 5855
 Ala His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val
 5860 5865 5870
 Val Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Ala Gly Ala Met
 5875 5880 5885
 Val Ala Leu Gln Val Ser Glu Asp Asp Leu Leu Pro Ser Leu Thr Pro
 5890 5895 5900
 Trp Leu Glu Gln Asp Arg Leu Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Ala Ala
 5905 5910 5915 5920
 Ser Thr Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Val Ala Glu
 5925 5930 5935
 His Trp Gln Ala Arg Gly Arg Lys Val Arg Arg Leu Thr Val Ser His
 5940 5945 5950
 Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met Leu Asp Gln Phe Arg Val
 5955 5960 5965
 Val Val Glu Gly Ile Arg Phe Ala Glu Pro Ala Ile Pro Val Val Ser
 5970 5975 5980
 Ser Val Thr Gly Arg Leu Ala Glu Pro Gly Gln Leu Thr Thr Ala Asp
 5985 5990 5995 6000
 Tyr Trp Val Arg His Val Arg Gln Thr Val Arg Phe His Asp Ala Leu
 6005 6010 6015
 Gln Thr Leu Gln Thr Glu Asn Val Thr Ala Phe Leu Glu Ile Gly Pro
 6020 6025 6030
 Asp Gly Gln Leu Ser Ala Met Ala Gln Glu Thr Leu Thr Ala Gln Val
 6035 6040 6045
 His Thr Ile Pro Thr Leu Arg Lys Asn Arg Ser Glu Thr Thr Gly Leu
 6050 6055 6060
 Leu Thr Ala Leu Ala Gln Leu His Thr Thr Gly Thr Val Pro Asp Trp
 6065 6070 6075 6080
 Thr Ala Tyr Leu Asn His His Pro Thr Pro Ser Thr Pro Val Pro Thr
 6085 6090 6095
 Tyr Pro Phe Gln His His His Tyr Trp Met His Gly Gly Thr Gln Ala
 6100 6105 6110
 Thr Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu
 6115 6120 6125
 Gly Ala Ala Val Pro Leu Ala Gly Gly Glu Gly His Leu Phe Thr Gly
 6130 6135 6140
 Arg Leu Ser Val Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly
 6145 6150 6155 6160
 Ser Thr Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg
 6165 6170 6175
 Ala Gly Asp Gln Val Gly Cys Gly His Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu
 6180 6185 6190
 Ala Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Ile Gln Leu Arg

6195	6200	6205
Leu Arg Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Arg Glu	Leu Val Val Tyr Gly	
6210	6215	6220
Arg Leu Ala Thr Asp Arg Glu Asp Leu Trp Ser	Glu Glu Glu Trp Thr	
6225	6230	6235
Arg His Ala Ser Gly Val Val Ala Ala Ala	Pro Ser Ala Pro Glu	6240
6245	6250	6255
Pro Val Gln Leu Thr Val Trp Pro Pro Glu Gly	Ala Thr Glu Leu Ile	
6260	6265	6270
Val Lys Asp Leu Tyr Glu Arg Ile Ala Gly Thr	Ser Phe Gly Tyr Gly	
6275	6280	6285
Pro Ala Phe Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg	Leu Asp Asp Ala Val	
6290	6295	6300
Phe Ala Glu Val Val Leu Pro Gln Asp Gln	Tyr Ala Val Ala Ser Arg	
6305	6310	6315
Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala	Leu His Gly Val Ala	6320
6325	6330	6335
Leu Gly Gln Pro Ala Ala Asp Thr Ala Glu Pro	His Thr Asp Arg Met	
6340	6345	6350
Pro Phe Ser Trp Ser Gly Val Thr Leu Tyr Ala	Ala Gly Ala Thr Ala	
6355	6360	6365
Leu Arg Val Arg Leu Asp Ile Ala Ser Pro	Glu Asp Val Ser Leu Leu	
6370	6375	6380
Val Ala Asp Gly Ser Gly Ala Pro Val Ala Ala	Val Asn Ser Leu Lys	
6385	6390	6395
Leu Arg Pro Val Ala Ala Asp Leu Ala Ser Ala	Gly Val Ala Asp Ser	
6405	6410	6415
Leu Phe Arg Leu Glu Trp Ser Lys Ala Val Asp	Asp Glu Pro Gly Arg	
6420	6425	6430
Ala Glu Pro Gly Gln Trp Ala Leu Ile Gly Thr	Pro Pro Gly Ala Asp	
6435	6440	6445
Phe Thr Pro Gly Glu Asp Gly Val Ile Ile	Gly Ser Tyr Pro Asp Met	
6450	6455	6460
Ala Ala Leu Thr Asp Ala Leu Asp Lys Gly Val	Ala Val Pro Gln Arg	
6465	6470	6475
Val Leu Leu Ser Ala Pro Ser Glu Glu Gln Asp	Gln Ala His Asp	6480
6485	6490	6495
Leu Ala Ser Ala Val Asp Lys Ala Thr Asn Ala	Leu Leu Ala Val Leu	
6500	6505	6510
Gln Gln Trp Leu Ser Asp Asp Arg Phe Asp Ser	Ser Arg Leu Ala Val	
6515	6520	6525
Leu Thr Arg His Ala Val Ser Thr Ala Gly Gln	Glu Asp Val Thr Asp	
6530	6535	6540
Leu Ala His Ala Ser Trp Trp Gly Leu Val Arg	Ser Ala Gln Ser Glu	
6545	6550	6555
His Pro Asp Arg Phe Val Leu Ala Asp Thr Asp	Gly Thr Gln Ile Ser	6560
6565	6570	6575
His Ala Ala Leu Leu Pro Ala Leu Leu Ser	Gly Glu Pro Gln Val Ala	
6580	6585	6590
Leu Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Pro Arg	Leu Ala Arg Ala Val Ala	
6595	6600	6605
Ser Gly Asp Gly Pro Val Ala Arg Val Asp Pro	Ala Gly Thr Val Leu	
6610	6615	6620
Val Thr Gly Gly Thr Gly Thr Leu Gly Ser Ser	Leu Ala Arg His Leu	
6625	6630	6635
Val Val Glu His Gly Val Arg Arg Leu Leu Leu	Val Ser Arg Arg Gly	6640
6645	6650	6655
Gly Glu Ser Glu Gly Ala Ala Glu Leu Val Ala	Glu Leu Thr Gly Leu	
6660	6665	6670
Gly Ala Asp Val Thr Val Ala Ala Cys Asp Val	Gly Asp Arg Gly Ala	
6675	6680	6685

Val Ala Glu Leu Leu Ala Gly Ile Pro Ala Gly His Pro Leu Thr Ala
 6690 6695 6700
 Val Val His Ala Ser Gly Val Thr Asp Asp Ala Val Ile Glu Ala Leu
 6705 6710 6715 6720
 Thr Ala Glu Gln Val Gly Arg Val Leu Arg Ser Lys Val Asp Gly Ala
 6725 6730 6735
 Val Asn Leu His Glu Leu Thr Arg Gly Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val
 6740 6745 6750
 Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Val Phe Gly Asn Pro Gly Gln Gly Asn
 6755 6760 6765
 Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Val Arg Arg Arg
 6770 6775 6780
 Ala Glu Gly Leu Ala Ala Arg Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp Glu Glu
 6785 6790 6795 6800
 Ala Ser Ala Met Thr Ser Arg Leu Ala Gly Ala Asp Leu Val Arg Met
 6805 6810 6815
 Gly Arg Ala Gly Leu Leu Pro Leu Thr Thr Gly Gln Gly Leu Ala Leu
 6820 6825 6830
 Phe Asp Ala Ala His Arg Thr Asp Glu Pro Leu Val Leu Pro Met Arg
 6835 6840 6845
 Leu Asp Thr Thr Ala Leu Arg Ser Thr Thr Gly Gln Pro Pro Ala Leu
 6850 6855 6860
 Leu Arg Asn Leu Val Arg Val Gln Ala Arg Arg Thr Ala Gly Ala Ala
 6865 6870 6875 6880
 Pro Gly Pro Asp Ala Ala Ala Thr Phe Gln Gln Gln Leu Ile Ser Leu
 6885 6890 6895
 Ser Val Ala Glu Arg Gly Arg Val Leu Leu Glu Thr Val Arg Gly His
 6900 6905 6910
 Ala Ala Ala Val Leu Gly His Ser Gly Pro Glu Ala Val Asp Val Asp
 6915 6920 6925
 Lys Gly Phe Met Glu Ala Gly Phe Asp Ser Leu Ser Ala Val Glu Phe
 6930 6935 6940
 Arg Asn Arg Leu Thr Ser Thr Gly Leu Arg Met Pro Ala Thr Val
 6945 6950 6955 6960
 Thr Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Ala Ala Leu Ala Glu His Leu Thr
 6965 6970 6975
 Arg Leu Val Pro Glu Val Ala Met Pro Ala Glu Glu Gln His Pro His
 6980 6985 6990
 Thr Arg Pro Glu Asp Gly Pro Val Asp Arg Pro Gly Asp Glu Gln Gly
 6995 7000 7005
 Gly Ala Ile Asp Asp Met Asp Val Asp Ser Leu Val Glu Leu Ala Leu
 7010 7015 7020
 Gly Glu
 7025

<210> 4
 <211> 3712
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 4
 Met Ser Lys Pro His Glu Lys Val Val Ala Ala Leu Arg Ala Ser Leu
 1 5 10 15
 Lys Ala Asn Glu Arg Leu Arg Glu Leu Asn Asp Glu Leu Ala Ser Ala
 20 25 30
 Ser Arg Glu Pro Val Ala Ile Val Gly Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly
 35 40 45
 Gly Val Thr Ser Pro Glu Glu Leu Trp Asp Leu Val Ala Gly Gly Thr
 50 55 60
 Asp Ala Val Ser Glu Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asn Val Glu Glu

65	70	75
Leu Tyr His Pro Asp Pro Asp His Ser Gly Thr Ser Tyr Val Arg	85	95
Gly Gly Phe Leu His Glu Ala Ala Glu Phe Asp Pro Val Phe Phe Gly	100	110
Met Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Thr Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu	115	125
Leu Glu Thr Ala Trp Glu Ala Phe Glu Arg Gly Gly Ile Asp Pro Leu	130	140
Arg Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Val Gly Val Met Tyr Asn	145	160
Asp Tyr Leu Thr Arg Leu Gln Pro Ala Pro Ala Asp Phe Glu Gly Gln	165	175
Leu Gly Asn Gly Ser Ala Gly Ser Val Ala Thr Gly Arg Leu Ala Tyr	180	190
Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser	195	205
Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly	210	220
Glu Cys Thr Met Ala Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Ala Thr Pro	225	240
Gly Pro Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Val Asp Gly	245	255
Arg Cys Lys Pro Phe Ala Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu	260	270
Gly Val Gly Leu Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn	275	285
Gly His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Thr Ala Val Asn Gln Asp	290	300
Gly Ala Ser Ser Gly Leu Thr Val Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg	305	320
Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ser Ala Ala Asp Val	325	335
Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Pro Leu Gly Asp Pro Ile	340	350
Glu Ala Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Asp Arg Pro Ala Gly	355	365
Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln	370	380
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Val Met Lys Met Val Gln Ala Met Arg	385	400
His Gly Thr Leu Pro Lys Ser Leu His Ile Asp Ala Pro Thr Pro Gln	405	415
Val Asp Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Val Pro	420	430
Trp His Glu Thr Asp Arg Pro Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly	435	445
Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Ile Ile Glu Glu Ala Pro Pro Thr	450	460
Glu Ala Pro Glu Gly Val Thr Ala Arg Ala Pro Leu Asn Ala Glu Thr	465	480
Leu Pro Trp Val Val Ser Gly Arg Gly Val Glu Ala Val Arg Ala Gln	485	495
Ala Gly Gln Leu Arg Ser Tyr Leu Ser Glu Arg Gln Asp Ser Ser Leu	500	510
Glu Gly Ile Gly Leu Ser Leu Ala Thr Thr Arg Ser Ala Phe Gln His	515	525
Arg Ala Val Val Leu Ala Ala Asp His Asp Gly Phe Met Ala Gly Leu	530	540
Asp Ala Leu Ala Thr Gly Glu Pro Ala Lys Gly Leu Val Asp Gly Glu	545	560

Ala Val Ser Gly Gly Val Ala Leu Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser
 565 570 575
 Gln Trp Ala Gly Met Ala Leu Glu Leu Leu Asp Ser Ser Ser Val Phe
 580 585 590
 Arg Asp Arg Met Glu Ala Cys Ala Gln Ala Leu Ser Pro Tyr Ile Asp
 595 600 605
 Trp Ser Leu Thr Glu Val Leu Arg Ser Cys Glu Gly Glu Leu Glu Arg
 610 615 620
 Val Asp Val Val Gln Pro Ala Leu Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala
 625 630 635 640
 Glu Leu Trp Arg Ser Phe Gly Val Arg Pro Ala Ala Val Leu Gly His
 645 650 655
 Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Cys Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu
 660 665 670
 Glu Asp Ala Ala Leu Val Val Ala Leu Arg Ser Gln Ala Ile Ala Thr
 675 680 685
 Glu Leu Ala Gly Arg Gly Ala Met Leu Ser Val Ala Leu Pro Lys Ala
 690 695 700
 Arg Ala Gln Asp Trp Met Thr Gly Arg Ala Glu Arg Leu Ser Val Ala
 705 710 715 720
 Ala Val Asn Gly Pro Gly Ser Val Val Val Ser Gly Asp Val Asp Ala
 725 730 735
 Val Glu Glu Leu Arg Ala Glu Leu Ala Ala Glu Gly Val Arg Val Arg
 740 745 750
 Arg Leu Pro Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ser His Val Glu Arg Ile
 755 760 765
 Arg Thr Arg Leu Leu Ala Ala Leu Ala Pro Val Ser Pro Arg Pro Ser
 770 775 780
 Glu Ile Thr Leu Tyr Ser Ser Val Thr Gly Gly Pro Ile Asp Thr Thr
 785 790 795 800
 Thr Met Asp Ala Glu Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg Gln Thr Val Glu
 805 810 815
 Phe Glu Arg Ala Val Arg Thr Ser Met Ser Asp Gly Tyr Arg Phe Phe
 820 825 830
 Ile Glu Ser Ser Pro His Pro Val Leu Thr Thr Gly Ile Glu Glu Thr
 835 840 845
 Ala Glu Asp Ala Asp Arg Phe Ala Ala Ala Val Gly Ser Leu Arg Arg
 850 855 860
 Ser Asp Gly Gly Pro Asp Arg Phe Leu Thr Ala Leu Ala Glu Ala His
 865 870 875 880
 Val Arg Gly Val Pro Val Glu Trp Ala Val Met Phe Ala Gly Arg Pro
 885 890 895
 Val Ser Gln Pro Asp Leu Pro Thr Tyr Ser Phe Gln Arg Gln Arg Tyr
 900 905 910
 Trp Leu Ala Pro Asp Thr Ser Pro Gly Asp Asp Gly Gly Asp Glu
 915 920 925
 Arg Ser Glu Thr Arg Phe Trp Glu Ala Val Glu Arg Gln Asp Leu Gly
 930 935 940
 Glu Leu Ser Glu Thr Leu Arg Ile Gly Asp Ala Asp Arg Gln Ala Ser
 945 950 955 960
 Leu Gly Glu Leu Leu Pro Ala Leu Trp Thr Trp Arg Glu Gln Asn Arg
 965 970 975
 Ser Ala Ala Val Leu Asp Ser Trp Arg Tyr Arg Val Ser Trp Arg Pro
 980 985 990
 Val Ser Pro Ala Ser Asp Pro Ala Leu Pro Gly Thr Trp Leu Ile Val
 995 1000 1005
 Val Pro Ala Gly Thr Ala Asp Gln Gln Trp Ala Glu Ala Leu Ser Arg
 1010 1015 1020
 Ala Ala Glu Gly Leu Gly Asp Gln Ala Val Arg Val Glu Leu Gly Arg
 1025 1030 1035 1040
 Ala Glu Ala Gly Arg Glu Glu Tyr Ala Ala Arg Leu Ala Glu Ala Ala

1045	1050	1055
Ala Gly Gly Pro Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ala Glu		
1060	1065	1070
Glu Pro Ala Asp Ala Asp Pro Val Trp Arg Pro Tyr Val Thr Ser Thr		
1075	1080	1085
Leu Ala Leu Met Gln Ala Leu Gly Asp Ala Gly Ile Gly Ala Pro Leu		
1090	1095	1100
Trp Leu Ala Thr Arg Gly Ala Val Ser Ile Gly Arg Ser Asp Lys Pro		
1105	1110	1115
Val Pro Ser Thr Ala Ala Gln Ala Gln Leu Trp Gly Leu Gly Arg Val		
1125	1130	1135
Met Gly Leu Glu His Pro Glu Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Leu Pro		
1140	1145	1150
Glu Thr Ala Asp Ala Arg Ala Thr Ala Arg Leu Ala Gly Ile Leu Ala		
1155	1160	1165
Gly Gly Leu Gly Pro Glu Asp Gln Cys Ala Val Arg Ser Ser Gly Val		
1170	1175	1180
Tyr Val Arg Arg Leu Val Arg Ala Pro Leu Asp Arg Arg Ala Arg Arg		
1185	1190	1195
Pro Ser Trp His Thr Ser Arg Thr Ala Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly		
1205	1210	1215
Gly Leu Gly Ala His Val Ala Arg Trp Leu Ala Ser Thr Gly Ala Glu		
1220	1225	1230
His Leu Val Leu Thr Ser Arg Arg Gly Pro Asp Ala Pro Gly Thr Asp		
1235	1240	1245
Glu Leu Cys Ala Glu Leu Ser Ala Leu Gly Val Arg Val Ser Val Val		
1250	1255	1260
Ala Cys Asp Val Ser Asp Arg Asp Gln Leu Ala Ala Thr Leu Ala Arg		
1265	1270	1275
Leu Thr Ala Asp Gly His Thr Val Arg Thr Val Val His Ala Ala Gly		
1285	1290	1295
Val Ser Thr Pro Gly Ala Leu Ala Asp Leu Gly Pro Ala Glu Phe Ala		
1300	1305	1310
Glu Ala Val Ala Gly Lys Ala Ala Gly Ala Ala His Leu Asp Glu Leu		
1315	1320	1325
Leu Gly Asp Ala Glu Leu Asp Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Asn Ala		
1330	1335	1340
Gly Val Trp Gly Gly Gly Gln Gly Ala Tyr Ala Ala Ala Asn Ala		
1345	1350	1355
Tyr Leu Asp Ala Leu Ala Lys Arg Arg Ser Arg Gly Arg Val Ala		
1365	1370	1375
Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Ala Gly Gly Met Ala Ala Glu		
1380	1385	1390
Arg Thr Ala Asp Glu Gln Leu Arg Arg Gly Val Arg Ala Met Asp		
1395	1400	1405
Pro Ala Met Ala Ile Ser Ala Leu Gln Glu Ala Leu Glu His Glu Glu		
1410	1415	1420
Thr Phe Leu Ala Val Ala Asp Met Asp Trp Asp Arg Phe Leu Pro Ser		
1425	1430	1435
Phe Thr Met Ala Arg Pro Arg Pro Leu Leu Asp Asp Leu Pro Glu Val		
1445	1450	1455
Gln Arg Gln Arg Leu Ser Ala Ala Pro Ser Trp Ala Thr Ala Glu Thr		
1460	1465	1470
Asp Gly Pro Ala Leu Ala Gln Gln Leu Ala Gly Val Phe Glu Pro Glu		
1475	1480	1485
Arg Gly Arg Arg Leu Leu Asp Leu Val Arg Lys His Ala Ala Ala Val		
1490	1495	1500
Leu Gly Tyr Ala Gly Pro Asn Glu Val Glu Ala Glu Arg Ala Phe Arg		
1505	1510	1515
Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Met Arg Asn Arg Leu		
1525	1530	1535

Gln Pro Ala Thr Gly Leu Thr Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp His
 1540 1545 1550
 Pro Thr Pro Arg Ala Leu Ala Ala His Leu Arg Asp Glu Leu Phe Gly
 1555 1560 1565
 Val Gln Asp Asp Thr Pro Glu Pro Ala Arg Ala Ser Ala Pro Asp Asp
 1570 1575 1580
 Asp Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Gly Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val
 1585 1590 1595 1600
 Ser Ser Pro Glu Gly Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Ala
 1605 1610 1615
 Met Ser Ser Phe Pro Val Asp Arg Gly Trp Asp Leu Asp Ser Leu Ala
 1620 1625 1630
 Gly Asp Gly Pro Gly Gln Ile Gly Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Gly
 1635 1640 1645
 Phe Leu Asp Asp Ala Ala Gly Phe Asp Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser
 1650 1655 1660
 Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu
 1665 1670 1675 1680
 Ala Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Pro Ser Ala Asp Leu
 1685 1690 1695
 Arg Ser Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly Ala Ser Ser Gln Gly Tyr
 1700 1705 1710
 Ala Gln Val Ala Ala Glu Ser Ala Glu Gly Val Glu Gly His Val Val
 1715 1720 1725
 Thr Gly Asp Ala Ala Ser Val Met Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe
 1730 1735 1740
 Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser
 1745 1750 1755 1760
 Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ala Leu Arg Asn Gly Glu Cys
 1765 1770 1775
 Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Met Val Thr Pro Ala Ala
 1780 1785 1790
 Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys
 1795 1800 1805
 Lys Ala Phe Ala Asp Ala Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val
 1810 1815 1820
 Gly Val Leu Leu Val Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His
 1825 1830 1835 1840
 Pro Val Leu Ala Val Val Ser Gly Ser Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala
 1845 1850 1855
 Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile
 1860 1865 1870
 Gln Gln Ala Leu Ala Asn Ala Gly Leu Ala Gly Ala Asp Val Asp Ala
 1875 1880 1885
 Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala
 1890 1895 1900
 Gln Ala Leu Ile Ala Thr Tyr Gly Gln Ala Arg Ser Ala Asp Arg Pro
 1905 1910 1915 1920
 Leu Trp Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Ile Gly His Thr Gln Ala Ala
 1925 1930 1935
 Ala Gly Val Ala Gly Val Ile Lys Met Ile Gln Ala Met Gly His Gly
 1940 1945 1950
 Thr Leu Pro Arg Thr Leu His Val Asp Arg Pro Ser Ser Gln Val Asp
 1955 1960 1965
 Trp Glu Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Ala Met Pro Trp Pro
 1970 1975 1980
 Glu Ala Asp Arg Pro Arg Arg Ala Ala Val Ser Ser Phe Gly Val Ser
 1985 1990 1995 2000
 Gly Thr Asn Ala His Val Ile Ile Glu His Ala Pro Gln Val Thr Pro
 2005 2010 2015
 Ala Ser Gln Ala Pro Glu Pro Val Lys Ser Pro Asp Ala Val Glu Ala

2020	2025	2030
Asp Arg Pro Val Pro Trp Leu	Leu Ser Ala Gly Ser Asp Ala Ala Leu	
2035 2040	2045	
Gly Glu Val Ala Glu Arg Leu Ala Ala Tyr Ala Glu Ser His Pro Glu		
2050 2055	2060	
Val Ser Ala Ala Glu Val Ala Phe Ser Leu Ala Thr Thr Arg Ser Leu		
2065 2070	2075	2080
Leu Pro Cys Arg Ala Ala Val Val Gly Ala Asp Arg Asp Glu Leu Val		
2085 2090	2095	
Gln Arg Ile Arg Ser Val Gly Gly Thr Thr Ala Pro Gly Val Phe		
2100 2105	2110	
Cys Gly Thr Ala Ser Ser Glu Cys Thr Thr Ala Phe Leu Phe Ser Gly		
2115 2120	2125	
Gln Gly Ser Gln Arg Leu Gly Met Gly His Glu Leu Tyr Ala Ala His		
2130 2135	2140	
Pro Glu Phe Ala Glu Ala Leu Asp Glu Val Cys Gly His Leu Asp Val		
2145 2150	2155	2160
Phe Gly Asp Arg Pro Leu Lys Glu Val Leu Phe Ala Gln Ala Asp Gly		
2165 2170	2175	
Ala Asp Ala Gly Leu Ile Asp Gly Ala Gly Phe Ala Gln Pro Ala Leu		
2180 2185	2190	
Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Tyr Arg Thr Leu Glu Ala Trp Gly Ile		
2195 2200	2205	
Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Gly His Ser Leu Gly Glu Ile Ala Ala Ala		
2210 2215	2220	
His Val Ala Gly Val Phe Ser Leu Glu Asp Ala Ala Arg Leu Val Thr		
2225 2230	2235	2240
Ala Arg Gly Gln Leu Met Gln Ala Leu Pro Gly Gly Ala Met Val		
2245 2250	2255	
Ala Val Gln Ala Ser Glu Asp Glu Ile Leu Ala Ile Ser Ala Pro Trp		
2260 2265	2270	
Leu Glu Gly Asp Gly Val Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Pro Ala Ser		
2275 2280	2285	
Val Val Val Ser Gly Asp Glu Glu Ala Val Leu Ala Ile Ala Gly His		
2290 2295	2300	
Trp Arg Ala Gln Gly Arg Lys Thr Arg Arg Leu Ser Val Ser His Ala		
2305 2310	2315	2320
Phe His Ser Pro His Met Asp Pro Met Leu Asp Gly Phe Arg Arg Val		
2325 2330	2335	
Val Asp Gly Met His Leu Val Glu Pro Val Ile Pro Val Ile Ser Asn		
2340 2345	2350	
Leu Thr Gly Arg Leu Ala Asp Pro Gly Gln Leu Thr Ser Ala Asp Tyr		
2355 2360	2365	
Trp Val Arg His Val Arg Gln Ala Val Arg Phe His Asp Gly Leu Gln		
2370 2375	2380	
Thr Leu His Asp Gln Gly Val Thr Thr Tyr Leu Glu Ile Gly Pro Asp		
2385 2390	2395	2400
Ala Gln Leu Thr Ala Met Ala Gln Glu Ala Leu Ser Pro Gln Ser His		
2405 2410	2415	
Thr Val Ser Thr Leu Arg Arg Asn Gln Pro Glu Thr Thr Ser Leu Leu		
2420 2425	2430	
Thr Thr Leu Ala Arg Leu His Thr Thr Gly Thr Thr Pro Asp Trp Ile		
2435 2440	2445	
Thr Tyr Leu Asn His Arg Pro Ser Ser Pro Thr Pro Leu Pro Thr Tyr		
2450 2455	2460	
Pro Phe Gln His His Arg Tyr Trp Pro Arg Gly Asp Ala Gln Ala Ala		
2465 2470	2475	2480
Asp Val Ser Ser Ala Gly Leu Ser Gly Ala Asn His Pro Leu Leu Gly		
2485 2490	2495	
Ala Ala Val Pro Leu Ala Asp Gly Asp Gly His Leu Phe Thr Gly Arg		
2500 2505	2510	

Leu Ser Ala Arg Thr His Arg Trp Leu Ala Asp His Gln Val Gly Gly
 2515 2520 2525
 Asn Val Val Leu Pro Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg Ala
 2530 2535 2540
 Gly Asp Gln Val Gly Cys Ser Gln Val Glu Glu Leu Thr Leu Glu Ala
 2545 2550 2555 2560
 Pro Leu Val Leu Pro Glu Ser Gly Ala Val Gln Val Gln Leu Arg Leu
 2565 2570 2575
 Gly Arg Ala Asp Glu Ser Gly Arg Arg Asp Leu Thr Val Tyr Gly Arg
 2580 2585 2590
 Leu Ala Gly Gly Gly Glu Asp Leu Trp Leu Glu Glu Glu Trp Thr Arg
 2595 2600 2605
 His Ala Ser Gly Val Leu Ser Ser Ala Ser Ala Pro Glu Pro Val Ala
 2610 2615 2620
 Leu Thr Val Trp Pro Pro Ser Ala Ala Glu Ala Val Pro Val Glu Gly
 2625 2630 2635 2640
 Phe Tyr Thr Gly Leu Ala Glu Ser Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Ala Phe
 2645 2650 2655
 Gln Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Gln Gly Asp Thr Val Phe Ala Glu
 2660 2665 2670
 Val Gln Leu Pro Glu Val Val Arg Glu Glu Ala Ala Ser Tyr Thr Ile
 2675 2680 2685
 His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln Ala Val Gly Phe Val Thr
 2690 2695 2700
 Asp Gly Ser Asp Asn Pro Val Val Arg Met Pro Phe Ala Trp Ser Gly
 2705 2710 2715 2720
 Val Ser Met Tyr Ala Ser Gly Ala Ser Glu Leu Arg Val Arg Leu Ala
 2725 2730 2735
 Arg Thr Gly Pro Glu Thr Val Thr Phe Ala Val Thr Asp Pro Thr Gly
 2740 2745 2750
 Arg Pro Val Ala Ser Val Gly Ser Leu Val Met Arg Pro Val Ala Thr
 2755 2760 2765
 Gly Val Pro Arg Leu Thr Arg Asn Gly Leu His Glu Val Val Trp Glu
 2770 2775 2780
 Gln Leu Leu Asp Ala Pro Ala Thr Pro Ala Thr Glu Cys Ala Val Ile
 2785 2790 2795 2800
 Gly Asp Ala Asp Ala Ala Ala Leu Leu Gly Ala Glu Ala His Pro Asp
 2805 2810 2815
 Leu Ala Ser Leu Gly Glu Ala Val Pro Pro Leu Val Val Ala Val Ala
 2820 2825 2830
 Gly Gly Asp Gly Thr Arg Ala Ala Leu Glu Arg Ala Leu Gly Trp Val
 2835 2840 2845
 Gln Gly Trp Met Ala Glu Glu Arg Phe Ala Gly Ser Arg Leu Ala Val
 2850 2855 2860
 Val Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Gly Ala Gly Glu Val Leu Ala Asp
 2865 2870 2875 2880
 Ala Ala Gly Ala Ala Val Thr Gly Leu Val Lys Ser Ala Glu Ser Glu
 2885 2890 2895
 Asn Pro Gly Arg Phe Leu Leu Val Asp Val Asp Gly Thr Thr Glu Ser
 2900 2905 2910
 Trp Arg Ala Leu Pro Thr Leu Gly Gly Asp Glu Pro Gln Ile Ala
 2915 2920 2925
 Leu Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Pro Arg Leu Val Arg Ala Gly Glu
 2930 2935 2940
 Asp Gly Gly Ser Leu Leu Pro Pro Ala Gly Ala Asp Ala Trp Arg Leu
 2945 2950 2955 2960
 Glu Thr Gly Glu Ala Gly Ser Leu Asp Gly Leu Arg Leu Ala Pro Ala
 2965 2970 2975
 Glu Asp Ala Gln Ala Ala Leu Leu Pro Gly Gln Val Arg Ile Ala Val
 2980 2985 2990
 Arg Ala Ala Gly Leu Asn Phe Arg Asp Val Leu Gly Ala Leu Gly Met

2995	3000	3005
Tyr Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ala Gly Glu Val		
3010	3015	3020
Leu Glu Thr Gly Asp Gly Val Thr Gly Leu Ala Val Gly Asp Arg Val		
3025	3030	3035
Met Gly Leu Val Ala Gly Gly Phe Gly Pro Met Ala Val Ala Asp Ser		
3045	3050	3055
Trp Arg Val Val Arg Ile Pro Ser Gly Trp Thr Phe Thr Arg Ala Ala		
3060	3065	3070
Gly Val Pro Val Ala Phe Leu Thr Ala Leu Tyr Gly Leu Arg Glu Leu		
3075	3080	3085
Gly Gly Leu Ala Ala Gly Gln Arg Val Leu Val His Ala Ala Ala Gly		
3090	3095	3100
Gly Val Gly Thr Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Leu Leu Gly Ala Glu		
3105	3110	3115
Val Tyr Ala Thr Ala Ser Ala Pro Lys Gln Glu Tyr Val Ala Asp Leu		
3125	3130	3135
Gly Val Asp Arg Ala Arg Ile Ala Ser Ser Arg Thr Leu Asp Phe Ala		
3140	3145	3150
Ser Ser Phe Pro Glu Val Asp Val Val Leu Asn Ser Leu Ala Gly Glu		
3155	3160	3165
Tyr Val Asp Ala Ser Leu Gly Leu Leu Arg Glu Gly Gly Arg Phe Val		
3170	3175	3180
Glu Met Gly Lys Thr Asp Val Arg Asp Ala Ala Ala Tyr Asp Gly Val		
3185	3190	3195
Thr Tyr Arg Thr Phe Asp Leu Gly Gln Ala Gly Pro Glu Leu Ile Ala		
3205	3210	3215
Arg Met Leu Gly Glu Leu Val Glu Trp Phe Glu Ala Gly Glu Leu Thr		
3220	3225	3230
Pro Val Arg Thr Ala Ala Trp Asp Val Arg Arg Ala Val Gly Ala Phe		
3235	3240	3245
Arg Trp Met Ser Gln Ala Arg His Thr Gly Lys Ile Val Leu Thr Val		
3250	3255	3260
Pro Arg Asp Leu Asp Ala Asp Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly Gly Thr		
3265	3270	3275
Gly Thr Leu Gly Gly Leu Leu Ala Arg His Leu Val Thr Glu His Gly		
3285	3290	3295
Val Arg His Leu Leu Leu Val Ser Arg Thr Gly Glu Arg Ala Ala Leu		
3300	3305	3310
Arg Arg Glu Leu Glu Glu Leu Gly Ala Glu Val Arg Ile Ala Ala Cys		
3315	3320	3325
Asp Met Ala Asp Arg Ala Ala Val Ala Glu Leu Leu Asp Gly Ile Pro		
3330	3335	3340
Ser Glu His Pro Leu Thr Gly Val Phe His Ala Ala Gly Val Leu Asp		
3345	3350	3355
Asp Gly Val Val Thr Gly Leu Asp Ser Ala Arg Leu Ala Arg Val Leu		
3365	3370	3375
Ala Pro Lys Val Asp Gly Ala Leu His Leu His Glu Leu Thr Ala Glu		
3380	3385	3390
Leu Asp Leu Ser Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Met Ser Gly Leu Leu		
3395	3400	3405
Gly Ala Ser Gly Gln Ala Gly Tyr Ala Ala Ala Asn Met Phe Leu Asp		
3410	3415	3420
Ala Leu Ala Gln Gln Arg Arg Ala Gln Gly Leu Pro Ala Leu Ser Leu		
3425	3430	3435
Ala Trp Gly Leu Trp Glu Thr Ala Ser Ala Met Thr Ala His Leu Ser		
3445	3450	3455
Asp Thr Asp Leu Arg Arg Met Gly Gly Ile Gly Met Leu Gly Leu Thr		
3460	3465	3470
Arg Asn Glu Gly Met Glu Leu Leu Asp Ala Ala Trp Gln Ser Gly Glu		
3475	3480	3485

Ala Leu Leu Val Pro Val Arg Trp Asp His Arg Val Leu Arg Glu Arg
 3490 3495 3500
 Ala Ser Ser Gly Ala Arg Val Pro Ser Leu Leu Arg Arg Leu Val Arg
 3505 3510 3515 3520
 Ala Pro Arg Arg Arg Thr Val Pro Glu Ser Ala Lys Gly Ala Gly Gly
 3525 3530 3535
 Gly Leu Arg Glu Arg Leu Ala Thr Leu Pro Glu Ala Glu Arg Arg Gly
 3540 3545 3550
 Met Leu Ile Glu Leu Val Ala Gly His Val Ala Ala Val Leu Gly His
 3555 3560 3565
 Ala Gly Thr Asp Ala Val Ser Val Asp Arg Pro Phe Lys Glu Leu Gly
 3570 3575 3580
 Phe Asp Ser Leu Thr Ser Val Glu Phe Arg Asn Arg Leu Asn Glu Ala
 3585 3590 3595 3600
 Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ser Thr Leu Val Phe Asp His Pro Thr Pro
 3605 3610 3615
 Thr Thr Leu Ala Ala Arg Leu Asp Ala Leu Leu Pro Gly Ala Glu Thr
 3620 3625 3630
 Ala Thr Thr Val Ala Ala Pro Thr Ser Pro His Glu Glu Leu Asp Arg
 3635 3640 3645
 Leu Ala Thr Val Leu Leu Ser Pro Ala Leu Asn Met Ala Asp Arg Asp
 3650 3655 3660
 Gly Leu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Ser Gln Leu Gly Glu Pro
 3665 3670 3675 3680
 Thr Gly Pro Ala Asp Gly Ser Thr Val Ala Asp Arg Ile Gln Ser Ala
 3685 3690 3695
 Thr Asp Asp Glu Leu Phe Glu Leu Leu Asp Asp Arg Phe Glu Asn Ser
 3700 3705 3710

<210> 5
 <211> 1808
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 5
 Met Ser Gln His Asp Asp Ala Ser Asp Ala Leu Arg Thr Gly Asp Val
 1 5 10 15
 Pro Met Thr Gln Phe Pro Thr Asn Glu Asp Lys Leu Arg Asp Tyr Leu
 20 25 30
 Lys Arg Ala Val Thr Asp Leu His His Thr Arg Glu Gln Leu Ala Ala
 35 40 45
 Ala Glu Ala Lys Asn Arg Glu Pro Leu Ala Ile Val Ser Met Ser Cys
 50 55 60
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Arg Ser Pro Glu Ala Leu Trp Gln Leu Val
 65 70 75 80
 Arg Ala Gly Glu Asp Val Ile Ser Ser Phe Pro Thr Asp Arg Gly Trp
 85 90 95
 Asp Leu Asp Gly Leu Tyr Asn Pro Asp Pro Gly Asn Ser Gly Thr Thr
 100 105 110
 Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu Ser Asp Ala Thr Glu Phe Asp Pro
 115 120 125
 Ala Val Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Gly Met Asp Pro Gln
 130 135 140
 Gln Arg Leu Met Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly
 145 150 155 160
 Ile Gly Pro Ala Ser Ala Arg Gly Ser Arg Thr Gly Val Phe Ile Gly
 165 170 175
 Ala Ser Ala Gln Gly Tyr Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ser Arg Glu Glu
 180 185 190
 Ala Glu Gly Leu Leu Ala Thr Gly Asp Ser Ala Ser Val Ile Ser Gly

195	200	205
Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Leu Asp	215	220
210		
Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Val Arg Ser	230	235
225		240
Val Arg Gln Gly Glu Cys Ser Met Ala Leu Val Gly Gly Val Ser Val	245	250
	250	255
Met Cys Thr Pro Ala Ile Phe Ile Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu	260	265
	265	270
Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Pro Phe Ala Ala Ala Ala Asp Gly Thr	275	280
	280	285
Ser Trp Gly Glu Gly Ala Gly Val Val Leu Ile Glu Arg Leu Glu Asp	290	295
	295	300
Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Ile Arg Gly Ser Ala	305	310
	310	315
Ile Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro His Gly Pro	325	330
	330	335
Ser Gln Arg Arg Leu Ile Gln Gln Ala Leu Ala Asp Ala Gln Leu Ser	340	345
	345	350
Pro Gly Gln Ile Asp Met Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Ser Leu	355	360
	360	365
Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Gly Ala Asn	370	375
	375	380
Arg Pro Ala Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile	385	390
	390	395
Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Leu Ala Ser Val Ile Lys Thr Val	405	410
	410	415
Gln Ala Leu Arg His Ala His Leu Ala Arg Thr Leu His Val Asp Arg	420	425
	425	430
Pro Thr Pro Arg Val Asp Trp Ser Ser Gly Gly Val Glu Leu Leu Ala	435	440
	440	445
Asp Asp Gln Pro Trp Pro Glu Thr Gly Gln Pro Arg Arg Ala Ala Val	450	455
	455	460
Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly Thr Asn Ala His Val Val Leu Glu Gln	465	470
	470	475
480		
Ala Pro Ala Ser Glu Asn Pro Pro Leu Arg Arg Pro Gly Gly Asp Arg	485	490
	490	495
Val Ala Ala Arg Arg Val Leu Pro Leu Val Ile Ser Gly Lys Thr Pro	500	505
	505	510
Glu Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gly Asn Leu Val Ser His Val Arg Glu	515	520
	520	525
His Pro Asp Leu Arg Leu Glu Asp Leu Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Thr	530	535
	535	540
Arg Ser Ala Leu Gly His Arg Ala Val Val Val Ala Asp Thr Pro Asp	545	550
	550	555
560		
Gly Phe Leu Arg Gly Cys Glu Ala Val Glu Arg Gly Glu Thr Pro Ala	565	570
	570	575
Ser Val Asp Arg Gly Val Val Arg Gly Arg Gly Thr Thr Ala Phe Leu	580	585
	585	590
Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Arg Val Gly Met Gly Arg Gln Leu Tyr	595	600
	600	605
Ala Ala Ile Pro Ala Phe Ala Arg Phe Leu Asp Glu Ala Cys Ser His	610	615
	615	620
Leu Asp Arg Phe Thr Lys Gln Pro Leu Arg Asp Val Leu Phe Ala Ala	625	630
	630	635
640		
Glu Gly Ser Ala Glu Ala Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gly Phe Ala Gln	645	650
	650	655
Pro Ala Leu Phe Ala Leu Glu Val Ala Leu Phe Arg Thr Leu Glu Ser	660	665
	665	670
Trp Gly Val Thr Pro Asp Tyr Leu Ala Gly His Ser Ile Gly Glu Leu	675	680
	680	685

Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Leu Ser Leu Gly Asp Ala Thr Arg
 690 695 700
 Leu Val Thr Ala Arg Gly Asn Leu Met Glu Gln Leu Pro Ala Gly Gly
 705 710 715 720
 Gly Met Leu Ala Leu Gln Ala Ser Glu Ala Gly Val Leu Pro Leu Leu
 725 730 735
 Asp Gly Ala Asp Gly Leu Val Ser Val Ala Ala Val Asn Ser Pro Arg
 740 745 750
 Ser Thr Val Val Ala Gly Asp Ser Asp Ala Leu Ala Ala Leu Ala Gly
 755 760 765
 Gln Ala Arg Ser Gln Gly Ile Lys Ala Arg His Leu Thr Val Ser His
 770 775 780
 Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro Val Leu Asp Ala Tyr Arg Glu
 785 790 795 800
 Thr Ala Glu Gln Leu Ser Tyr His Pro Pro Arg Ile Pro Ile Ser
 805 810 815
 Thr Val Thr Gly Arg Ser Val Thr Thr Glu Met Ser Glu Pro Gly Tyr
 820 825 830
 Trp Val Arg His Ala Arg Glu Ala Val Arg Phe Thr Asp Ala Val Ala
 835 840 845
 Thr Leu Arg Gln His Gly Thr Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Pro Asp
 850 855 860
 Ala Val Leu Thr Ala Met Thr Arg Glu His Leu Ala Gly Asp Gly Thr
 865 870 875 880
 Ser Gly Lys Glu Ser Thr Phe Ala Ala Val Met Arg Arg Asn Arg Pro
 885 890 895
 Glu Pro Glu Val Leu Thr Ser Ala Val Ser Gln Leu Phe Ala Arg Gly
 900 905 910
 Thr Arg Val Asp Trp Arg Ala Val Phe Ala Asp Val Asp Gly Gln Val
 915 920 925
 Val Gln Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Ser Arg Tyr Trp Pro Gln
 930 935 940
 Ala Ser Leu Thr Arg Pro Ala Gly Gly Ala Ser Ala Thr Ser Leu Phe
 945 950 955 960
 His Leu Arg Trp Val Pro Val Thr Ala Gln Asp Thr Ala Pro Ala Asp
 965 970 975
 Asp Trp Ala Leu Leu Gly Gly Ala Asp Ala Leu Pro Gly Gln Gly Phe
 980 985 990
 Ala Asp Leu Ala Ser Leu Gly Glu Thr Ile Asp Gly Gly Ser Ala Ala
 995 1000 1005
 Pro Arg Thr Val Cys Val Pro Leu Leu Pro Pro Ala Asp Gly Ala Gln
 1010 1015 1020
 Asp Ser Ala Ala Thr His Asp Ala Ala His Arg Ala Leu Ala Leu Ala
 1025 1030 1035 1040
 Gln Ala Trp Leu Ala Asp Asp Arg Phe Thr Ser Ser Arg Leu Val Phe
 1045 1050 1055
 Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Val Thr Asp Glu Glu Tyr Pro Glu Asp
 1060 1065 1070
 Ser Val Asp Ala Phe Ala Tyr Ala Ser Val Trp Gly Leu Leu Arg Ser
 1075 1080 1085
 Ala Gln Thr Glu Asn Pro Gly Arg Phe Gly Leu Val Asp Leu Asp Pro
 1090 1095 1100
 Asp Ala Asp Pro Asp Ala Ala Gly Gln Arg Cys Pro Val Pro Ala Ala
 1105 1110 1115 1120
 Ala Leu Asp Gly Asp Glu Pro Gln Leu Ala Met Arg Arg Gly Val Val
 1125 1130 1135
 His Ala Pro Arg Leu Thr Arg Val Thr Ala Ala Pro Lys Asp Pro Asp
 1140 1145 1150
 Arg Ala Pro Ala Gly Phe Asp His Gly Gly Thr Val Leu Ile Thr Gly
 1155 1160 1165
 Ala Thr Gly Gly Leu Gly Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Val Val Glu

1170	1175	1180
His Gly Val Arg His	Leu Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly Ala Ala Ala	
1185	1190	1195
Ser Gly Ala Gln Ala	Leu Leu Asp Glu Leu Ala Asp Leu Gly Ala Glu	1200
1205	1210	1215
Ala Thr Val Val Ser Cys Asp Leu Ala Asp Arg Glu Ala Val Ala Gly		
1220	1225	1230
Leu Leu Ala Gln Val Pro Pro Ala Arg Pro Leu Thr Ala Val Val His		
1235	1240	1245
Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Val Ile Pro Ser Leu Ser Pro Glu		
1250	1255	1260
Arg Val Asp Gly Val Leu Arg Pro Lys Ala Asp Gly Ala Leu His Leu		
1265	1270	1275
His Glu Leu Thr Lys Asp Leu Asp Leu Ala His Phe Ile Leu Phe Ser		1280
1285	1290	1295
Ser Thr Ala Gly Val Leu Gly Ser Ala Gly Gln Gly Asn Tyr Ala Ala		
1300	1305	1310
Ala Asn Thr Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln His Arg Arg Ala Ala Gly		
1315	1320	1325
Leu Ala Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Thr Trp Glu Pro Ser Gly Gly		
1330	1335	1340
Met Thr Gly Gly Leu Thr Arg Ala Asp Leu Glu Arg Met Thr Lys Gly		
1345	1350	1355
Gly Met Pro Pro Leu Ser Pro Arg Asp Gly Leu Ala Leu Phe Asp Ala		1360
1365	1370	1375
Ala Ile Ala Ser Gly Arg Ala Leu Val Val Pro Ala Val Leu Asp Leu		
1380	1385	1390
Asp Leu Leu Arg Ser Arg Ile Gly Thr Asn Val Pro Ala Leu Leu Arg		
1395	1400	1405
Gly Leu Ile Glu Pro Arg Pro Val Glu Pro Ser Ala Pro Gly Glu Ala		
1410	1415	1420
Ala Glu Ala Leu Ala Leu Arg Met Ala Ser Cys Ser Ala Ala Glu Arg		
1425	1430	1435
Thr Gly Val Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala Asp Ala Ala Thr Val Leu		1440
1445	1450	1455
Gly His Asp Gly Pro His Ala Ile Asp Pro Glu Arg Gly Leu Leu Glu		
1460	1465	1470
Ala Gly Phe Asp Ser Leu Thr Thr Leu Glu Leu Arg Asn Arg Leu Ala		
1475	1480	1485
Glu Ala Thr Gly Leu Ala Val Pro Ala Gly Tyr Leu Tyr Glu Tyr Pro		
1490	1495	1500
Thr Pro Asn Leu Leu Ala Glu His Leu Ala Ala Leu Ala Glu Ser		
1505	1510	1515
Pro Gln Ser Gly Ala Ala Thr Gly Ala Asp Gly Pro Ala Glu Pro Leu		1520
1525	1530	1535
Ser Val Leu Phe Gln Gln Ala Tyr Asp Leu Gly Lys Val Thr Glu Gly		
1540	1545	1550
Met Thr Leu Leu Arg Ser Ala Ser Ala Leu Arg Pro Thr Tyr Asp Thr		
1555	1560	1565
Pro Ser Asp Leu Ser Glu Leu Pro Gln Pro Thr Arg Leu Ala Arg Gly		
1570	1575	1580
Pro Glu Arg Ala Thr Leu Leu Cys Phe Ser Ala Ile Val Ala Leu Ala		
1585	1590	1595
Gly Ser His Gln Tyr Ser Arg Phe Ala Ser Ser Phe Arg Glu Glu Arg		1600
1605	1610	1615
Asp Val Ser Val Leu Tyr Ala Pro Gly Phe Phe Ala Gly Glu Leu Leu		
1620	1625	1630
Pro Thr Ser Leu Glu Thr Val Ile Asp Thr Gln Val Glu Thr Val Arg		
1635	1640	1645
Gln Gln Ala Ala Asp Gly Pro Val Val Leu Val Gly Ala Ser Ser Gly		
1650	1655	1660

Gly Trp Leu Ala His Ala Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Gly Thr
 1665 1670 1675 1680
 Pro Pro Ala Ala Val Val Leu Leu Asp Thr Tyr Leu Pro Asp Asp Gln
 1685 1690 1695
 Phe Leu Ala Arg Asp Gln Asp Arg Phe Ile Gly Gly Val Phe Asp Arg
 1700 1705 1710
 Gln Asp Arg Phe Ser Ile Arg Glu Asp Val Ser Leu Ser Ala Met Gly
 1715 1720 1725
 Trp Tyr Leu His Leu Phe Asp Gly Trp Lys Pro Thr Ala Ile Ser Val
 1730 1735 1740
 Pro Glu Leu Leu Val Arg Ala Ser Glu Pro Leu Pro Ser Pro Ser Gly
 1745 1750 1755 1760
 Arg Pro Pro Arg Ala Ala Asp Trp Arg Thr Ser Trp His Val Ala Gln
 1765 1770 1775
 His Ser Val Glu Val Pro Gly Asp His Phe Thr Met Leu Glu Glu Phe
 1780 1785 1790
 Asn Asp Ala Thr Ala Asp Ala Val Arg Arg Trp Leu Leu Asp Ile Asp
 1795 1800 1805

<210> 6
 <211> 399
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 6
 Met Asp Leu Glu Thr Gln Leu Leu Ser Pro Ala Tyr Leu Arg Asn Pro
 1 5 10 15
 His Pro Leu Asn Ala Ala Leu Arg Ser Ala Asp Pro Val Gln Arg Ala
 20 25 30
 Val Ala Ser Gly Gly Leu Ser Val Trp Val Val Thr Arg Tyr Glu Asp
 35 40 45
 Val Arg Ala Leu Leu Ala Asp Ser Arg Leu Gly Lys Gly Val Thr Gln
 50 55 60
 Leu Arg Glu Ala Val Leu Leu Asn Ala Gly Asp Asp Glu Arg Ile Ser
 65 70 75 80
 Gln Phe Thr Asp Ser Leu Thr Glu His Met Leu Asn Ser Asp Pro Pro
 85 90 95
 Asp His Thr Arg Leu Arg Arg Leu Val Gly Lys Ala Phe Thr Ala Gly
 100 105 110
 Arg Ile Glu Gln Leu Arg Pro Arg Ile Thr Glu Ile Val Asp Asn Leu
 115 120 125
 Leu Asp Arg Leu Ser Pro Gly Gln Glu Val Asp Leu Val Pro Val Phe
 130 135 140
 Ala Leu Pro Met Pro Thr Thr Val Ile Cys Glu Leu Leu Gly Val Pro
 145 150 155 160
 Ser Val Asp Arg Ser Ser Phe Ser His Trp Ser Asn Val Leu Val Ser
 165 170 175
 Thr Ala Glu Val Gly Glu Leu Ala Glu Ala Gly Gly Ala Met Val Ala
 180 185 190
 Tyr Leu Ala Gln Leu Ile Ala Asp Lys Arg Ala Asn Pro Cys Asp Asp
 195 200 205
 Leu Leu Thr Lys Leu Val Gln Ala Thr Asp Asn Gly Asp Gln Leu Ser
 210 215 220
 Glu Thr Glu Leu Val Ala Thr Ala Phe Leu Leu Ser Ala Gly His
 225 230 235 240
 Glu Thr Thr Val Asn Leu Ile Ala Ala Gly Thr Leu Thr Leu Leu Gln
 245 250 255
 Asn Pro Asp Gln Leu Ala Arg Leu Arg Ser Asp Leu Thr Leu Leu Pro
 260 265 270
 Gly Ala Ile Glu Glu Leu Ile Arg Tyr Asp Gly Pro Gly Gly Met Val

275	280	285
Leu Arg His Thr Leu Glu Pro Val Glu Val Gly Gly Val Thr Ile Pro		
290	295	300
Ala Gln Gln Val Val Leu Leu Ser Leu Ser Ser Ala Gly Arg Asp Ser		
305	310	315
Thr Arg Phe Ser Asp Ala Asp Arg Leu Asp Ile Gly Arg Pro Ile Gly		
325	330	335
Gly Ser Val Gly Phe Gly His Gly Ile His His Cys Ile Gly Ala Pro		
340	345	350
Leu Ala Arg Leu Glu Gly Glu Ile Ala Phe Arg Ala Leu Leu Thr Arg		
355	360	365
Phe Pro Asp Leu Arg Leu Ala Val Pro Pro Glu Glu Leu Asn Trp Arg		
370	375	380
Asp Ser Val Phe Ile Arg Gly Pro Glu Ser Leu Pro Val Val Leu		
385	390	395

<210> 7
 <211> 397
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 7			
Met Ala Leu Cys Thr Val Arg Gly Asp Thr Asn Glu Gln Leu Leu Gln			
1	5	10	15
Arg Ala Phe Ala Ser Ser Val Ala Ala His Pro Ser Leu Arg Ser Arg			
20	25	30	
Ile Ser Pro Asp Gly Thr Glu Leu Val Leu His Pro Leu Asp Asp Gly			
35	40	45	
Pro Pro Glu Leu Val Val Arg Arg Ala Gly Ser Trp Asp Leu Asp Arg			
50	55	60	
Glu Met Arg Ser Arg Leu Asp Arg Cys Gly Pro Leu Val Arg Ala Thr			
65	70	75	80
Leu Leu Arg Gly Ala Ala Glu Asp Thr Phe Ile Leu His Val Asp His			
85	90	95	
Arg Ile Cys Asp Gly Arg Ser Val Val Ala Leu Leu Ser Ala Val Trp			
100	105	110	
Arg Thr Tyr Ala Ala Leu Gly Glu Gly Pro Met Ala Ser Ser Ala His			
115	120	125	
Val Ala Asp Ser Tyr Pro Ala Pro Ile Glu Thr Arg Leu Gly His His			
130	135	140	
Pro Glu Ala Asp Val Leu Ala Tyr Ala Ala Arg Arg Ala Glu Gln Ala			
145	150	155	160
Lys Arg Leu Pro Pro Val Leu Leu Pro Tyr Leu Gly Asp Pro Gly Val			
165	170	175	
Glu Ala Pro Glu Gln Gly Glu Ile His Val Arg Thr Leu Arg Leu Thr			
180	185	190	
Ser Asp Glu Thr Thr Arg Leu Ala Gly Ser Ala Arg Ala Ala Gly Ile			
195	200	205	
Ser Val Gln Gly Leu Val Ala Ala Ala Leu Leu Ile Ala Val Arg Arg			
210	215	220	
Ala Leu Glu Ala Thr Asp Ala Pro Leu Ser Leu Ala Leu Ala Ser Pro			
225	230	235	240
Val Asp Phe Arg His Arg Val Thr Pro Pro Leu Ala Glu Glu Thr Leu			
245	250	255	
Val Leu Ala Ala Ala Ser Phe Tyr Asp Ile Val Glu Val Ser Pro Arg			
260	265	270	
Ala Asp Val Arg Thr Leu Gly Arg Leu Val Tyr Asp Arg Leu Arg Ala			
275	280	285	
Gly Val Glu Arg Gly Asp Pro Glu Arg Glu Ile Leu Ala Val Arg His			
290	295	300	

Phe Phe Glu Asn Pro Ala Leu Leu Ala Ala Ser Leu Val Leu Thr Asn
 305 310 315 320
 Leu Gly Arg Val Ala Asp Leu Val Ala Pro Pro Gly Leu Glu Leu Gly
 325 330 335
 Gly Leu Arg Trp Ile Pro Val Pro Glu Asn Trp Ser Pro Glu Gln Gly
 340 345 350
 Arg Gly Pro Leu Val Val Ser Ala Ile Thr Val Glu Gly Arg Leu Ala
 355 360 365
 Leu Glu Val Pro Tyr Ser Pro Ser Cys Phe Gly His Arg Gln Ile Ala
 370 375 380
 Glu Val Val Glu Ser Thr Arg Arg Ile Leu Met Ser Ala
 385 390 395

<210> 8
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> Streptomyces sp.

<400> 8
 Met Leu Asp Arg Asp Gln Val Pro Asp Gly Pro Glu Val Arg Lys Gly
 1 5 10 15
 Thr Pro Gln Thr Leu His Ser His Ile Leu Met Ser Asn Gly Ala Arg
 20 25 30
 Thr Ile Asp Ser Leu Val Pro Gly Ser Leu His Arg Leu Leu Ala Ala
 35 40 45
 Gly Ala His Arg Thr Glu Val Pro Ser Gly Leu Val Ser Cys Ser Arg
 50 55 60
 Gln Gly Trp Ala Arg Arg Met Pro Gly Ala Gln Phe Met Val Thr Cys
 65 70 75 80
 Gly Arg Pro Leu Leu Asp Trp Thr Leu Arg Arg Leu Val Leu Glu Asp
 85 90 95
 Asp Arg Ile Thr Leu Arg Ser Gly Val Asp Val Gln Gly Leu Asp Gly
 100 105 110
 Asp Ala Thr Arg Val Thr Gly Val Gln Ala Gln Asp Arg Ala Ser Gly
 115 120 125
 Glu Ser Leu Arg Leu Asp Ala Asp Phe Val Val Asp Ala Thr Gly Arg
 130 135 140
 Gly Ser Gly Ala Asn Thr Trp Leu Gln Ala Leu Gly Leu Pro Ala Val
 145 150 155 160
 Arg Glu Val Lys Ile Asp Ile Gly Leu Ser Tyr Ala Thr Arg Arg Tyr
 165 170 175
 Arg Ala Pro Ala Gly Ala Glu Ser Gly Phe Pro Ile Val Asn Val Leu
 180 185 190
 Pro Asp Pro Glu Asp Asp Gln Pro Gly Gln Gly Ala Val Leu Leu Pro
 195 200 205
 Ile Glu Asp Gly Gln Trp Ile Val Thr Leu Thr Gly Thr Arg Gly Cys
 210 215 220
 Glu Pro Pro Arg Asp Pro Glu Gly Phe Val Ala Phe Ala Arg Arg Leu
 225 230 235 240
 Arg His Ser Val Ile Gly Asp Leu Ile Ala Asn Ala Glu Pro Ile Gly
 245 250 255
 Pro Ile His Ser Ser Arg Thr Thr Val Asn Arg Arg Arg Tyr Tyr Glu
 260 265 270
 Glu Leu Ala Asp Trp Pro Lys Gly Phe Val Val Leu Gly Asp Ala Ala
 275 280 285
 Ala Ala Leu Asn Pro Val Tyr Gly His Gly Met Ser Val Ala Ala Met
 290 295 300
 Ser Ala Ser Ala Leu Arg Asp Val Leu Arg Ser Asp Gly Leu Val Ala
 305 310 315 320
 Gly Thr Ser Arg Ala Thr Gln Ala Ala Val Ala Gly Ala Val Asn Asn

	325	330	335
Ala Trp Ala Met Ala Thr Gly Gln Asp Ile Phe Tyr Pro Asn Val Ser			
340	345	350	
Gly Arg Arg Pro Gly Leu Ala Ala Arg Met Gln Arg Arg Tyr Val Asn			
355	360	365	
Arg Val Thr Lys Thr Ala Ala Asp Arg Pro Arg Val Ala Ala Ala Val			
370	375	380	
Ser Asp Thr Phe Thr Leu Ser Ala Pro Leu Thr Arg Leu Met Thr Pro			
385	390	395	400
Arg Ile Val Phe Glu Thr Leu Leu Gly Pro Thr Arg Pro Pro Leu Thr			
405	410	415	
Gly Pro Pro Leu Thr Ser Arg Glu Arg Glu Ser Ile Val Gly Ser Pro			
420	425	430	
Gln			

<210> 9

<211> 902

<212> PRT

<213> Streptomyces sp.

<400> 9

Met His Leu Phe Gly Arg Asp Ser Glu Leu Asp Leu Leu Lys Ser Leu			
1	5	10	15
Leu Val Glu Cys Glu Ile Gly Lys Ala Val Thr Val Val Leu Glu Gly			
20	25	30	
Gly Ala Tyr Cys Gly Lys Ser Glu Leu Leu Val Asn Phe Gly Glu His			
35	40	45	
Val Lys Ala Ser Gly Ala Val Val Val Asn Ala Arg Asp Leu Gly Phe			
50	55	60	
Asp Asn Val Pro Arg Met Ser Ser Met Ser Ala Gln Thr Ala Glu			
65	70	75	80
Phe Val Glu Phe Cys Gly Arg Leu Glu Ala Leu Ala Asp Arg Ser Pro			
85	90	95	
Val Val Val Cys Leu Asp Asp Leu Gln Asp Leu Asp Ser Leu Ser Trp			
100	105	110	
Arg Trp Leu Leu Glu Ala Thr Arg Ala Arg Leu Arg Ser Ser Arg Leu			
115	120	125	
Met Leu Ile Val Val Gln Ala Leu Arg Thr Ser Leu Gly Pro Glu Phe			
130	135	140	
His Cys Glu Leu Leu Arg Gln Pro Asn Leu His Arg Ile Ala Leu Arg			
145	150	155	160
Pro Met Thr Arg Asp His Val Val Asp Leu Val Gly Ala Leu Glu Gly			
165	170	175	
Arg Pro Ala Glu Asp Thr Phe Leu Asp Asp Val Phe Arg Leu Ser Gly			
180	185	190	
Gly Asn Pro Leu Leu Val Arg Ala Leu Leu Glu Glu His Arg Val Arg			
195	200	205	
Asn Ala Ala Gly Gln Thr Ala Pro Trp Pro Ala Ala Asp Gly Leu Phe			
210	215	220	
Ala Gln Ala Ala Val Asn Cys Val Gln Gly Asn Asp Pro Ala Val Val			
225	230	235	240
Ser Leu Ala Thr Gly Ile Ala Val Leu Gly Glu Asp Ser Arg Pro Glu			
245	250	255	
Leu Leu Glu Glu Leu Leu Gly Leu Asn Ala Ala Glu Ile Ala Arg Gly			
260	265	270	
Ile Leu Ala Leu Ala Ser Ala Gly Leu Val Asp Gly Tyr Arg Phe Gln			
275	280	285	
His Pro Leu Val Glu Arg Ala Thr Leu Asn Ile Ile Gly Pro Lys Gln			
290	295	300	
Arg Ala Glu Leu Arg His Arg Ala Ala Glu Leu Leu Ser Arg His Gly			

305	310	315	320																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Val	Gly	Ser	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Thr	Ile	Ala	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
His	Leu	Leu	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Gly	Ala	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
325	330	335	335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Thr	Glu	Pro	Trp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
His	Val	Gly	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Leu	Arg	His																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Glu	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
340	345	350	350																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Leu	Asp	Ser	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Asp	Ala	Glu	Gln																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Tyr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
355	360	365	365																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
His	Asp	Ala	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Asp	Thr	Asp	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Trp	Glu	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		His	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
370	375	380	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Arg	Ala	Leu	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Trp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Asp	Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Cys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
385	390	395	400																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
His	Leu	Asp	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Tyr	Cys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Pro	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
405	410	415	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Pro	Val	Asp	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ile	Gln																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
420	425	430	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
435	440	445	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Val	Glu	Glu	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Gly	Leu	Arg	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Thr	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Asp	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Thr	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
450	455	460	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Trp	Phe	Phe	Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Met																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
465	470	475	Met																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Ser	Arg	Ala	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
485	490	495	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Thr	Ser	Arg	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Asp	Ala	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Thr	Trp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
500	505	510				Ile				Lys	Leu	Gly	Arg	Lys			Pro	Gly			Asp	Ile			Gln	Asp			Ser	Glu	515	520	525	Lys	Thr	Thr	Pro	Leu			Ser	Asp			Met	Thr			Leu	Ser	530	535	540	Ile				Leu				Thr				Glu	Asn	Ser	Leu	Thr			Arg	Val			Gly	Arg			Leu	Asp	545	550	555	Leu	Asp	Val	Phe	Leu			Lys	Asn			Ala	Thr			Val	Gly	565	570	575	Ile	Arg	Leu	Phe	Ala			Ala	Val			Arg	Ala			Asp	Ile	580	585	590	Ala	Leu	Thr	Glu	Ala			Ala	Glu			Thr	Phe			Ala	Trp	595	600	605				Met	Glu	Pro	Ser	Ser			Thr	Trp			Leu	His	610	615	620	Gly	Thr	Val	Tyr	Thr			Glu	Met				Gly				Arg	625	630	635	Tyr	Asp	Arg	Pro	Val			Pro	Glu			Ala	Leu			Phe	Arg	645	650	655			Ser	Val	Tyr	Leu	Arg	Ala			Arg	Val			Gly	His	660	665	670	Tyr	Leu	Ala	Leu	Ala		Ser	Asp	Gly			Phe	Ile	675	680	685			Gly	Arg	Gly	Leu	Ala	Pro			Ser	Ala			Glu	Glu	690	695	700			Leu	Pro	Ala	Trp	Leu	Arg			Leu	Asn			Asp	Arg			Glu	Gln	705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800
			Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Lys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Leu	Gly	Arg	Lys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Pro	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Asp	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gln	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ser	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
515	520	525	Lys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Thr	Thr	Pro	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ser	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Met	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
530	535	540	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Asn	Ser	Leu	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
545	550	555	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Asp	Val	Phe	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Lys	Asn																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
565	570	575	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Arg	Leu	Phe	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Asp	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
580	585	590	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Leu	Thr	Glu	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Thr	Phe																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Trp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
595	600	605				Met	Glu	Pro	Ser	Ser			Thr	Trp			Leu	His	610	615	620	Gly	Thr	Val	Tyr	Thr			Glu	Met				Gly				Arg	625	630	635	Tyr	Asp	Arg	Pro	Val			Pro	Glu			Ala	Leu			Phe	Arg	645	650	655			Ser	Val	Tyr	Leu	Arg	Ala			Arg	Val			Gly	His	660	665	670	Tyr	Leu	Ala	Leu	Ala		Ser	Asp	Gly			Phe	Ile	675	680	685			Gly	Arg	Gly	Leu	Ala	Pro			Ser	Ala			Glu	Glu	690	695	700			Leu	Pro	Ala	Trp	Leu	Arg			Leu	Asn			Asp	Arg			Glu	Gln	705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																															
			Met																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Glu	Pro	Ser	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Thr	Trp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	His																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
610	615	620	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Thr	Val	Tyr	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Glu	Met																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
625	630	635	Tyr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Asp	Arg	Pro	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Pro	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Phe	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
645	650	655			Ser	Val	Tyr	Leu	Arg	Ala			Arg	Val			Gly	His	660	665	670	Tyr	Leu	Ala	Leu	Ala		Ser	Asp	Gly			Phe	Ile	675	680	685			Gly	Arg	Gly	Leu	Ala	Pro			Ser	Ala			Glu	Glu	690	695	700			Leu	Pro	Ala	Trp	Leu	Arg			Leu	Asn			Asp	Arg			Glu	Gln	705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																										
		Ser	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Tyr	Leu	Arg	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	His																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
660	665	670	Tyr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Leu	Ala	Leu	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	Ser	Asp	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Phe	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
675	680	685			Gly	Arg	Gly	Leu	Ala	Pro			Ser	Ala			Glu	Glu	690	695	700			Leu	Pro	Ala	Trp	Leu	Arg			Leu	Asn			Asp	Arg			Glu	Gln	705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																													
		Gly	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Gly	Leu	Ala	Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ser	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Glu	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
690	695	700			Leu	Pro	Ala	Trp	Leu	Arg			Leu	Asn			Asp	Arg			Glu	Gln	705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																
		Leu	Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Ala	Trp	Leu	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Leu	Asn																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Asp	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Glu	Gln																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
705	710	715			Ala	Ala	Glu	Tyr	Asp	Ser			Ala	Thr			Ala	Gly	725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		Ala	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Glu	Tyr	Asp	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Thr																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
725	730	735			Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Val			Arg	Ala			Ala	Met			Phe	Ala	740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		Ile	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Val	Leu	Arg	Val																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Met																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Phe	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
740	745	750			Glu	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly			Gln	Ala			Ala	Glu	755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		Glu	Pro																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Leu	Leu	Ile	Gly																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Gln	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Glu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
755	760	765			Arg	Leu	Gln	Leu	Ala	Lys			Val	Leu			Ala	Asp	770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		Arg	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Gln	Leu	Ala	Lys																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Val	Leu																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
770	775	780			Leu	Ser	Gly	Val	Gly	Arg			Arg	Ala			Ala	Asp	785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		Leu	Ser																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Gly	Val	Gly	Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Arg	Ala																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		Ala	Asp																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
785	790	795			Ala	Ile				Arg				Gln				Ile				800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		Ala	Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Arg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Gln																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			Ile																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
			800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													

Ala Gly Asp Cys Ser Ala Glu Val Pro Ser Glu Pro Ile Gly Ser Ser
 805 810 815
 His Arg Pro Ser Pro Glu Gly Gly Met Ser Ser Ala Leu Glu Phe Arg
 820 825 830
 Gly Ala Asp Val Gly Ala Asn Leu Ser Glu Ser Glu Arg Arg Val Ala
 835 840 845
 Ala Leu Ala Ala Lys Gly Leu Thr Asn Arg Glu Ile Ser Ala Lys Leu
 850 855 860
 Phe Ile Thr Met Ser Thr Val Glu Gln His Leu Thr Arg Val Tyr Arg
 865 870 875 880
 Lys Leu Asp Ile Thr Arg Arg Glu Glu Leu Pro Leu Glu Leu Gln Leu
 885 890 895
 Ala Leu Pro Gln Thr Ala
 900

<210> 10
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> STRANDNESS : single

 <220>
 <223> TOPOLOGY : linear

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence : KS-3F Primer

 <400> 10
 gaccgcggct gggacgtgga ggg 23

<210> 11
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> STRANDNESS : single

 <220>
 <223> TOPOLOGY : linear

 <220>
 <223> Description of Artificial Sequence : KS-4R Primer

 <400> 11
 gtgccccatg ttggacttca acga 24

<210> 12
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> STRANDNESS : single

 <220>

<223> TOPOLOGY : linear
<220>
<223> Description of Artificial Sequence : CB-1F Primer
<400> 12
atgacagctt tgaatctgtat ggatccc 27

<210> 13
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : CB-2R Primer
<400> 13
tcagagacgg accggcagac tcttcagacg 30

<210> 14
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : PKC-1F Primer
<400> 14
gtgcgccgtta cccagcaggg aacgacc 27

<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : PKC-2R Primer
<400> 15
tcacgcgctc tccggccggcc ccctgcc 27

<210> 16
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-1F Primer

<400> 16
gccccgcata tggatctgga aacccaaactt ctc 33

<210> 17
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : PDL58-2R Primer

<400> 17
gcactagtca gccgcgcctcg acgaggaggt g 31

<210> 18
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Bgl2F Primer

<400> 18
gggagatcta gaggccgggtt acctctacga gta 33

<210> 19
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-L-Hind3R Primer

<400> 19
gggaagcttg cgatgagctg tgccagatag 30

<210> 20
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-Hind3F Primer

<400> 20
gggaagcttg aactggcgcg acagtgtctt 30

<210> 21
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> STRANDNESS : single

<220>
<223> TOPOLOGY : linear

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldB-R-BgI2R Primer

<400> 21
gggagatctg cagcggatcg tcttcgagac cctt 34

<210> 22
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-L-Hind3R Primer

<400> 22
gggaagcttc cagtcgtg ctcaccaa 28

<210> 23
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Hind3F Primer

<400> 30
ggaaagctta gccccgttgg agaagctgtt 30

<210> 24
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldC-R-Bgl2R Primer

<400> 34
gggagatctg cagcctcatc ctcaccgagc tgaa 34

<210> 25
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Bgl2F Primer

<400> 33
gggagatcta gacctgtcca tggatctgga aac 33

<210> 26
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-L-Hind3R Primer

<400> 30
ggaaagcttc ggatcgtctt cgagaccctt 30

<210> 27
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : pldD-R-Hind3F Primer

<400> 30
ggaaagcttg tgggtgccc tttctgactt 30

<210> 28

<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence : p1dD-R-BgI2R Primer

<400> 33
gggagatctg caggaggaggc tgctcgggct gaa 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/013541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 BIOSIS/WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, PubMed, JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/060890 A1 (Mercian Corp. et al.), 08 August, 2002 (08.08.02), Full text & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1 (Mercian Corp. et al.), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text (Family: none)	1-22
A	WO 93/13663 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 22 July, 1993 (22.07.93), Full text & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August, 2005 (10.08.05)

Date of mailing of the international search report
23 August, 2005 (23.08.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/013541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1998, 95(21), p.12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. <i>Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.</i> , 1993, 90(15), p.7119-23	1-22
A	Hopwood D.A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. <i>Annu.Rev.Genet.</i> , 1990, 24, pages 37 to 66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. <i>Annu.Rev.Microbiol.</i> , 1993, 47, pages 875 to 912	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C12N15/52, C07K14/36, C12N1/15, 1/19, 1/21, 5/10, 9/00, 9/02, C12P17/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/WPI(DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/Geneseq, PubMed, JSTPlus(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/060890 A1(メルシャン株式会社, 他 1 名)2002.08.08 全文 & EP 1380579 A1 & JP 2002-561040 A	1-22
A	WO 2004/011661 A1(メルシャン株式会社, 他 1 名)2004.02.05 全文(ファミリーなし)	1-22
A	WO 93/13663 A1(ABBOTT LABORATORIES)1993.07.22 全文 & EP 626806 A1 & US 5824513 A & US 6004787 A	1-22

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す
る文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よつて進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.08.2005

国際調査報告の発送日

23.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡邊 潤也

4B 3131

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	Xue Y. et al., A gene cluster for macrolide antibiotic biosynthesis in <i>Streptomyces venezuelae</i> : architecture of metabolic diversity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1998, 95(21), p. 12111-6	1-22
A	Donadio S. et al., An erythromycin analog produced by reprogramming of polyketide synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1993, 90(15), p. 7119-23	1-22
A	Hopwood D. A. et al., Molecular genetics of polyketides and its comparison to fatty acid biosynthesis. Annu. Rev. Genet., 1990, 24, p. 37-66	1-22
A	Katz L. et al., Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. Annu. Rev. Microbiol., 1993, 47, p. 875-912	1-22